

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° 259

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léopold, Charles, Raoul FILLIOL

Né le 4 août 1899, à Nantes

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Licencié ès-Sciences

Secrétaire de la Société Française de Prophylaxie sanitaire et morale
Médaille des Epidémies

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ICTÈRES PARATHÉRAPEUTIQUES

(Travail du Service de M. le Docteur RAVAUT)

(HOPITAL ST-LOUIS)

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DÉLAVIGNE, 2

1929

520

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léopold, Charles, Raoul FILLIOL

Né le 4 août 1899, à Nantes

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Licencié ès-Sciences

Secrétaire de la Société Française de Prophylaxie sanitaire et morale

Médaille des Epidémies

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ICTÈRES PARATHÉRAPEUTIQUES

(Travail du Service de M. le Docteur RAVAUT)

(HOPITAL ST-LOUIS)

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médecine-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique généra les	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	VILLARET.
hérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	CARNOT.
Clinique médicale.	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.
Professeur sans chaire.	BRANCA.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN . . . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHIRAY . . . } Pathologie médicale.
 CLERC }
 DEBRÉ Hygiène.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT . . . Pathologie médicale.
 DUVOIR Médecine légale.
 ECALLE Obstétrique.
 FIESSINGER . . . Pathologie médicale.
 GARNIER Pathologie expérimentale.
 GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOYEUX Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LARDENNOIS. Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX Anatomie pathologique
 LEVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE . . . Pathologie mentale.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MATHIEU . . . Pathologie chirurgicale.
 MERCIER (Fernand). . . . Pharmacologie.
 METZGER. Obstétrique.
 MONDOR Pathologie chirurgicale
 MOURE Pathologie chirurgicale
 MULON Histologie.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PHILIBERT. . . Bactériologie
 QUENU. Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . . Physiologie.
 SÉZARY. Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RA-
 DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . . Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 REFTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE . .	} Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . .		MOCQUOT . .	} Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .		PROUST . .	
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ	
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage d'affection et de vive
reconnaissance,*

A MA FEMME

A MES QUATRE ENFANTS

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. GOUGEROT

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques

à la Faculté de médecine de Paris

Médecin de l'hôpital Saint-Louis

Président de la Société française de Prophylaxie sanitaire et morale

*Mon premier Maître en dermatologie,
qui m'a toujours porté la plus bien-
veillante sollicitude, en hommage de
ma très profonde gratitude et de mon
respectueux dévouement.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur RAVAUT

Médecin de l'hôpital Saint-Louis
Vice-Président de la Société française de Dermatologie
et de Syphiligraphie
Officier de la Légion d'Honneur

*qui m'a suggéré l'idée de ce travail et
m'a aidé de ses conseils, en témoignage
de ma vive admiration et de ma très
grande reconnaissance pour le précieux
enseignement que j'ai reçu dans son
service.*

A MES PREMIERS MAITRES

MM. les Professeurs FOLLET et LE MONIET, de l'École de Médecine de Rennes.

M. le Professeur CASSAET, de la Faculté de Bordeaux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat

1920. — M. le Docteur PAPILLON.

M. le Docteur BABONNEIX.

1921. — M. le Professeur agrégé LENORMANT.

1922. — M. le Professeur agrégé LAIGNEL-LAVASTINE.

1923. — M. le Docteur CLAISSE.

Internat provisoire

1924. — M. le Docteur PISSAVY.

1925. — M. le Docteur FLANDIN.

M. le Docteur LESAGE.

Internat

1926. — M. le Professeur GOUGEROT.

1927. — M. le Professeur GILBERT (*in memoriam*).

M. le Professeur agrégé BAUDOUIN.

M. le Professeur CARNOT.

1928. — M. le Docteur RAVAUT.

1929. — M. le Professeur agrégé JOUSSET.

ET A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ A MON
INSTRUCTION MÉDICALE.

A M. le Professeur VILLARET.

A MM. les Professeurs agrégés MOURE et CHABROL.

A M. le Docteur HENRI BENARD, Médecin des hôpitaux.

A M. le Docteur P. BLUM.

A MM. les Docteurs TURQUETY, MARQUEZY, médecin des hôpitaux, MÉTIVET et GAUDARD d'ALLAINES, chirurgiens des hôpitaux.

A M. le Docteur MARCEL FERRAND.

A M. le Docteur CATHALA, accoucheur des hôpitaux,

qui m'a fait l'honneur de m'accueillir dans son service.

AUX MÉDECINS DE LA MARINE

qui ont été mes chefs.

A MM. les Docteurs JOLIVET, RICHON, BOCAGE, Médecins assistants de l'hôpital Saint-Louis et RABEAU, chef de Laboratoire,

qui ont établi les observations ayant servi à cette étude, en témoignage de ma reconnaissance.

DU MÊME AUTEUR

Complications cutanées des plaies (*La science médicale pratique*, novembre 1928, en collaboration avec M. le Professeur GOUGEROT).

Lichen plan des muqueuses et radiothérapie (*Bul. de la Soc. fr. de dermat. et syph.*, 11 mars 1926, en collaboration avec M. le Professeur GOUGEROT).

Lupus et érysipèle (*Bul. de la Soc. fr. de dermat. et syph.*, 20 mai 1926, en collaboration avec M. le Professeur GOUGEROT).

Pityriasis rosé et vaccine (*Bull. de la Soc. fr. de dermat. et syph.*, 9 déc. 1926, en collaboration avec M. le Professeur GOUGEROT).

Syphilis gommeuse post-traumatique (*Bul. de la Soc. fr. de dermat. et syph.*, 9 déc. 1926, en collaboration avec M. le Professeur GOUGEROT).

Deux cas d'érythème induré de Bazin, le premier géant, le deuxième nain, tous deux avec tuberculides papulo-nécrotiques surajoutées (*Bul. de la Soc. fr. de dermat. et syph.*, 10 février 1927 et *Revue française de dermatologie*, janvier 1928, en collaboration avec M. le Professeur GOUGEROT).

Apparition simultanée d'un zona thoracique gauche et d'une paralysie des VII^e puis III^e, IV^e, VI^e paires gauches chez un tuberculeux, syphilitique tabétique. Eveil d'une syphilis latente par le zona (*Bul. de la Soc. fr. de dermat. et syph.*, 10 février 1927 en collaboration avec MM. GOUGEROT et MERKLEN).

Nœvus blanc fibreux cicatriciel à bordure angiomateuse (*Bul. de la Soc. fr. de dermat. et syph.* 7 avril 1927, en collaboration avec MM. GOUGEROT et G. KUSS).

La rachicentèse capillaire (*Soc. de neurologie*, 3 novembre 1927, en collaboration avec M. le Professeur ag. BEAUDOIN).

Actinomycose de la joue et de la tempe ayant résisté à un traitement iodé et à la radiothérapie. Guérison par l'iode à la suite de la libération par la diathermo-coagulation des foyers enkystés (*Bul. de la Soc. fr. de dermat. et syph.*, 13 déc. 1928, en collaboration avec M. le Docteur RAVAUT).

Sclérodermie et pigmentation (*Bul. de la Soc. fr. de dermat. et de syph.*, 13 déc. 1928, en collaboration avec MM. GOUGEROT et L. PERIN).

Le traitement de l'acné cheloïdienne de la nuque par la diathermo coagulation (*Bul. de la Soc. fr. de dermat. et syph.*, 13 déc. 1928, en collaboration avec M. le Docteur RAVAUT).

Angine agranulocytaire et purpura hémorragique au cours d'un traitement antisypilitique (*Bul. et mem. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 28 déc. 1928, tome LII, n° 37, en collaboration avec M. le Docteur BOCAGE).

PLAN

INTRODUCTION.....	13
<i>Chapitre I. — ETUDE ETIOLOGIQUE</i> (A propos de 103 ictères parathérapeutiques	22
<i>Chapitre II. — ETUDE PATHOGÉNIQUE</i>	48
I. Les ictères toxiques. Leur fréquence	48
II. Les ictères d'origine syphilitique pure. Leur fréquence.....	65
III. Les ictères d'origine mixte (ictères parasito-toxiques, ictères parasito-clasiques).....	77
IV. Les ictères infectieux par biotropisme.....	84
<i>Chapitre III. — ETUDE CLINIQUE</i>	88
<i>Chapitre IV. — CONDUITE A TENIR</i>	107
CONCLUSIONS	113
ADDENDA	117

INTRODUCTION

Peu de questions ont été aussi débattues que celle des ictères survenant au cours du traitement de la syphilis.

Depuis les premières observations de Rille (1), de Pinkus (2), de Waelsch (3), de Klausner (4), consécutives à des injections d'arsénobenzol, leur fréquence s'est sans cesse accrue, à tel point qu'une des premières questions du médecin praticien en présence d'un ictère est de demander au malade s'il a reçu des injections contre la syphilis.

Cependant, malgré cette fréquence qui semble permettre une étude facile, malgré le grand nombre des publications parues sur ce sujet, la pathogénie de ces ictères reste indécise.

Etant donné que leur apparition en clinique coïncidait avec l'introduction en thérapeutique des arsénobenzènes, ces ictères furent d'abord considérés unani-

(1) RILLE. — *Berl. Med. Wochenschrift*, 1910, n° 38, p. 1500.

(2) PINKUS. — *Méd. Klin.*, 1910, n° 37, p. 1452.

(3) WAELSCH. — *Med. Klin.*, 1910, n° 51, p. 2035.

(4) KLAUSNER. — *Über ikterus nach salvarsen* (*Munch. Med. Woch.*, 14 mai 1910, p. 570).

mement comme d'*origine médicamenteuse*. L'arsenic fut tout naturellement mis en cause car il était de notion classique que ce corps est un poison électif du foie. L'observation de Hoffmann (1) vint à l'appui de cette opinion : la présence d'un ictère grave et les constatations nécropsiques permirent à l'auteur de conclure à une intoxication par le 606. Peu après Ravaut et Cain (2), signalant plusieurs cas d'ictères au cours du traitement par le salvarsan, les attribuaient également à l'intoxication médicamenteuse. Milian, qui publia la première étude d'ensemble sur ces « ictères du salvarsan » (3), crut pouvoir écrire à propos de leur pathogénie : « l'hypothèse d'un ictère syphilitique ne nous arrêtera pas un seul un instant..., il s'agit indubitablement d'un ictère arsenical, d'un ictère toxique ». Puis furent publiées les observations de Lévy-Bing et Dureux (4), de Hirsch (5), le travail de Dujardin (6), le cas de Lube (7) (« cas de mort avec ictère grave chez un sujet non syphilitique 9 jours après une 3^e injection de sal-

(1) HOFFMANN. — Ikterus mit letalen ausgang nach salvarsan (*Munch. Med. Woch.*, 18 août 1911, p. 1773).

(2) RAVAUT et CAIN. — Les accidents et les contre indications du 606 (*Journal médical français*, 15 octobre 1911, p. 438).

(3) MILIAN. — L'ictère du salvarsan (*An. des mal. ven.*, octobre 1911, p. 728).

(4) LÉVY-BING et DUREUX. — 2 cas d'ictères consécutifs aux injections intraveineuses de salvarsan (*An. des mal. ven.*, janvier 1912, p. 40).

(5) HIRSCH. — Zwei Todesfälle nach salvarsan (*Munch. Med. Woch.*, 23 juin 1912, p. 1666).

(6) DUJARDIN. — Les ictères toxiques dus au néosalvarsan (*Société clinique des hôp. de Bruxelles*, 10 janvier 1914).

(7) LUBE — *Deut. Med. Woch.*, 7 mai 1914, n° 19, p. 946.

varsan »), tous en faveur de l'action toxique du salvarsan sur le foie.

Plus fréquents encore que les accidents hépatiques étaient à cette époque les accidents nerveux. Eux aussi furent d'abord, sans discussion, mis sur le compte de l'intoxication médicamenteuse. Mais il fut reconnu que, du moins pour les accidents tardifs, la syphilis avait ici sa part : la ponction lombaire montra des réactions méningées analogues à celles de la syphilis nerveuse d'où le nom de méningo-récidives ; Ravaut montra même par l'étude du liquide céphalo-rachidien l'existence de méningo-récidives histologiques ; en outre il décrivit des réactions consécutives aux injections ; ces réactions pouvaient s'observer chez des malades ayant, antérieurement au traitement, un liquide normal ; si elles existaient auparavant, elles étaient accrues par le traitement ; elles étaient d'autant plus intenses que les doses de salvarsan étaient plus fortes (1). Un traitement spécifique prudemment conduit permettait la guérison.

Un parallèle avec les accidents hépatiques s'imposait. Déjà Simkin (2) écrivait en 1912 : « Tous les ictères survenant chez les syphilitiques pendant un

(1) P. RAVAUT. — Les réactions nerveuses tardives observées chez certains syphilitiques traités par le salvarsan et la méningo-vascularite syphilitique (*Presse médicale*, 2 mars 1912, n° 18).

P. RAVAUT et SCHEIKEVITCH. — Nouveau procédé d'injection du néosalvarsan (*Annales de Dermatologie*, 4 avril 1913).

(2) SIMKIN. — Des ictères survenant après injection du salvarsan et du néosalvarsan (*Thèse Genève*, 1912)

traitement au salvarsan s'installent malgré le salvarsan..., il faut les considérer comme une manifestation de la syphilis ». Milian (1), revenant sur son opinion première, se fit le défenseur de cette théorie et, se basant sur une série d'arguments, attribua à la syphilis et à elle seule, la grande majorité des ictères « dits du salvarsan ».

Dès cette époque il distingua les ictères survenant *au cours* du traitement, attribués à la réaction d'Herxheimer, et les ictères survenant *après* le traitement, considérés comme des hépto-récidives.

Entre temps, la substitution, presque générale, du 914 au 606 avait encore accru la fréquence de ces ictères. Aussi les travaux se multiplièrent-ils, sans qu'aucun ne puisse entraîner la conviction en faveur de l'une ou l'autre des deux théories pathogéniques proposées. La dénomination des accidents traduit l'incertitude pathogénique : ictères du salvarsan, ictères post-arsénobenzoliques, ictères syphilo-thérapeutiques (Chabrol et Coury), ictères para-thérapeutiques ; cette dernière appellation a l'avantage d'attirer l'attention sur la relation qui existe entre le traitement et l'ictère, sans préjuger de la nature véritable des accidents.

La majorité des auteurs cependant restait favorable à la théorie de l'intoxication médicamenteuse et continuait à parler d'ictère « arsenical » (Emery (2). Milian

(2) MILIAN. — L'ictère dit du salvarsan est un ictère syphilitique (*Bul. de la soc. fr. de derm et syph.*, 2 juillet 1914).

(3) EMERY. — *Bul. de la soc fr. de derm et syph.*, 8 mai 1919, p 125).

porta la question devant la Société médicale des Hôpitaux en octobre 1919 et présenta 3 observations favorables à sa thèse (1). La discussion qui suivit montre qu'il ne put convaincre ni Hudelo qui se montra éclectique, ni Sicard (2) qui persista à attribuer à l'arsenic 5 cas consécutifs à des injections quotidiennes sous-cutanées de novar ; parmi ces cas en effet, un avait été mortel, celui où le traitement arsenical avait été continué malgré l'ictère. Cette pratique de la continuation du traitement arsenical malgré l'ictère a causé d'autres cas de mort sur lesquelles nous aurons à insister.

Enfin une troisième hypothèse est venue accroître encore la complexité du problème ; dès 1914, à propos de certains ictères accompagnés d'éruption, Milian admettait la possibilité d'un « microbisme latent exalté sous l'influence du salvarsan ». Cette hypothèse devait acquérir une certaine vogue lorsque Milian eut groupé les faits de ce genre sous le terme de *biotropisme* (3). Brodier (4), Sézary (5) en France, Ruge (6) en Allemagne se sont faits les défenseurs de cette pathogénie.

(1) MILIAN — 3 cas d'ictère au cours du traitement à l'arsénobenzol, leur nature syphilitique (*Bulletin et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris*, octobre 1919, p. 821).

(2) SICARD, HAGUENAU et KUDELSKI. — L'ictère tardif post-novarsénical et le traitement novarsénical par petites doses répétées (*Bul. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 30 octobre 1919, n° 29, p. 880).

(3) MILIAN. — *Semaine des hôp. de Paris*, 1927, p. 217. Le Biotropisme, Paris 1929 (Baillière, éd.)

(4) BRODIER — *Ann. des mal vén.* août 1920, p. 465.

(5) SÉZARY. — L'ictère para-thérapeutique des syphilitiques (*La pratique médicale française*, septembre 28, n° 9 et novembre 28, n° 11)

(6) RUGE. — *Archiv. für dermat. und syph.*, 1926, t. CXLIX, p. 213 — A report of observations made on 2058 cases of catarrhal jaundice and sal-

Actuellement, il ne saurait être question d'opter d'une manière exclusive pour l'une quelconque de ces théories pathogéniques. Tous les auteurs admettent aujourd'hui qu'il y a parmi les ictères para-thérapeutiques tantôt des ictères toxiques, tantôt des ictères syphilitiques, tantôt des ictères infectieux. A l'étude des observations on s'aperçoit en effet qu'une théorie unique ne peut expliquer tous les faits : tels cas sont indéniablement des intoxications médicamenteuses ; dans tels autres, il est légitime d'admettre une hépato-récidive ; pour certains enfin il s'agit probablement d'ictères infectieux biotropiques.

Reste à envisager quelle est la part de chacune des théories proposées ; c'est ici que les divergences apparaissent ; elles tiennent à ce que, malgré l'effort de Milian pour attribuer à chaque type pathogénique une physionomie clinique, il est en pratique impossible de faire le diagnostic pathogénique dans la plupart des cas. Alors que la majorité des auteurs considère les ictères toxiques comme les plus fréquents (Emery (1), Laurent (2), etc...), pour Milian au contraire, près de 80 % sont d'origine syphilitique pure (3) et Sézary étend « à la majorité des cas la théorie de l'ictère in-

varsan jaundice (*Urologic and cutaneous review*, vol. XXXII, n° 9, septembre 1928, p. 579)

(1) EMERY. — *Le traitement actuel de la syphilis*. 1 vol. Baillière, édit. Paris, 1921.

(2) LAURENT — Les ictères des syphilitiques traités par le novarsénobenzol (*Jour de méd. de Lyon*, 1921, p. 1367).

(3) Voici pour MILIAN, d'après son dernier travail sur la question (*Bul. de la Soc. franc. de derm et syph*, 13 décembre 1928), comment

fectieux par biotropisme ». Un grand nombre de syphiligraphes enfin comme Ravaut, Lortat-Jacob, Cl. Simon, etc..., avouent leur impuissance à établir une classification de ce genre. On comprend dans ces conditions que la thérapeutique reste hésitante.

Par leur fréquence, l'incertitude pathogénique qui les entoure et par les hésitations du praticien sur la conduite à tenir, les ictères parathérapeutiques restent donc, après 18 ans d'étude, une question d'actualité, offrant un double intérêt doctrinal et pratique.

L'intoxication médicamenteuse donne-t-elle une explication rationnelle des ictères parathérapeutiques ? Si elle ne les explique pas tous, dans quelle proportion est-elle admissible ? L'origine syphilitique est-elle plus satisfaisante ? A quel pourcentage de cas est-elle applicable ? Faut-il au contraire adopter la théorie du biotropisme ? Doit-on l'appliquer à la majorité des ictères parathérapeutiques ou seulement à un petit nombre ? N'est-il pas nécessaire de faire appel à une origine mixte, à une action conjuguée de la syphilis et du trai-

doivent être répartis les ictères parathérapeutiques. Sur 105 cas, il trouve :

Ictères syphilitiques	79
{ infection catarrhale	13
{ infection palustre	1
Ictères biotropiques	2
{ érythèmes infectieux du 9 ^e	2
{ jour avec ictère	4
{ lithiase	2
Ictères toxiques	2
Observations insuffisantes pour en tirer parti	4

lement spécifique, à un conflit thérapeutique entre le tréponème et l'agent médicamenteux ? S'il en est ainsi, par quel mécanisme intime ce conflit est-il ictérigène ? Tels sont quelques-uns des multiples problèmes qui s'offrent à nous. De leur solution dépend la conduite à tenir en pratique.

Pour se faire une opinion sur la nature des ictères parathérapeutiques, plusieurs séries d'études s'offrent au chercheur, notamment l'étude des circonstances étiologiques, l'étude anatomique, l'étude clinique.

L'étude étiologique est à notre avis la plus importante : alors que la clinique et l'anatomie pathologique ne procurent sur les ictères parathérapeutiques que des données incertaines, l'étiologie au contraire fournit une série de faits indiscutables qui constituent une base solide pour le raisonnement. Nous exposerons donc d'abord objectivement les résultats que nous a fournis l'étude de 103 cas d'ictères parathérapeutiques observés à la consultation du jeudi soir de l'hôpital Saint-Louis (Service du Dr Ravaut).

Dans le chapitre suivant, envisageant la *pathogénie*, nous chercherons à interpréter ces constatations étiologiques, qui constitueront la base essentielle de notre étude.

Au point de vue *clinique*, nous aurons à examiner sur quels éléments le praticien peut se baser pour arriver à un diagnostic pathogénique et quel crédit il faut accorder à ces critères cliniques pour régler la thérapeutique.

Nous serons ainsi amenés au but final de notre étude : la *conduite à tenir*, qu'il est nécessaire de codifier, à l'usage du praticien. Faut-il continuer le médicament qui a déclenché l'ictère ou l'interrompre ? Faut-il suspendre le traitement antisyphilitique ou le poursuivre ?

Tels sont les problèmes qui se posent au médecin soucieux d'assurer à son malade les bienfaits du traitement spécifique sans cependant l'exposer à des risques injustifiés. La solution découlera de la conception pathogénique que nous aurons été amenés à nous faire des ictères parathérapeutiques et de la valeur que nous aurons attribuée aux signes cliniques de discrimination de ces ictères.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE ÉTIOLOGIQUE

(A propos de 103 cas d'ictère parathérapeutique)

En vue de préciser les circonstances étiologiques qui président à l'éclosion des ictères parathérapeutiques, nous avons dépouillé les dossiers des 1369 malades qui se sont présentés à la consultation du jeudi soir de l'hôpital St-Louis (service du Dr Ravaut) depuis janvier 1922 jusqu'à octobre 1928. Le tableau ci-contre donne le résumé de nos investigations.

Nous avons pris soin, pour chaque série de malades étudiés, de toujours rapporter le nombre d'ictères observés au nombre de malades traités ; en effet, parmi les nombreux documents déjà publiés sur les ictères parathérapeutiques, beaucoup n'ont que peu de valeur parce que leurs auteurs n'ont pas eu le souci de rapprocher des nombres réellement comparables. C'est une des raisons pour lesquelles, malgré l'aridité de ce genre d'étude, notre statistique est utile.

Un autre intérêt de notre statistique provient de la méthode de traitement qui a été appliquée à nos malades. Tous les syphilitiques du dispensaire en effet ont

	Nombre des malades traités	Cas d'ictère observés	Pourcentage
Total des malades	1369	103	7,52 %
Non syphilitiques (traités par les arsenicaux)	57	1	1,75
Syphilitiques	1312	102	7,77
I. — Syphilis récentes	931	85	9,12
a) Traitement commencé en période présérologique	124	7	5,64
b) Traitement commencé en période de sérologie positive	807	78	9,66
II. — Syphilis anciennes	331	13	3,92
a) Traitées par les arsenicaux	255	12	4,70
b) Traitées sans arsenicaux	76	1	1,31
III. — Syphilis dont la date de contamination n'a pu être précisée (1)	50	4	

été traités suivant la technique préconisée par Ravaut (2) et qui est la suivante. Tous les syphilitiques récents sont soumis à une cure simultanée d'arsenic et de bismuth ; les malades reçoivent le même jour, deux fois la première semaine, ensuite hebdomadairement, une injection intra-veineuse de novarsénobenzol (Billon) et une injection intramusculaire de quinby ; les doses

(1) Syphilis révélés par la sérologie à l'occasion d'avortements ou de lésions héréditaires des enfants.

(2). P. RAVAUT. — *Syphilis, paludisme, amibiase*, 1 vol., Masson, édit., Paris.

de novar employées sont progressivement ascendantes de 0,15 ou 0,30 pour la première injection jusqu'à 0,75, cette dernière dose étant répétée 6 ou 7 fois ; après cette série, repos de 3 semaines et on recommence de la même façon. Ces cures analogues sont répétées pendant toute la durée du traitement si aucun incident n'oblige à modifier cette technique. Après les premières cures, les périodes de repos atteignent 1 ou 2 mois. Pour les syphilis anciennes, on applique soit la même méthode des cures mixtes arsénico-bismuthiques soit le traitement bismuthique seul, plus rarement le traitement mercuriel seul.

Fréquence globale des ictères para-thérapeutiques. — Sur 1369 malades, 103 ictères ont été notés, soit 7,52 %. Parmi ces malades, 1312 étaient des syphilitiques ; ils ont présenté 102 ictères, soit un pourcentage de 7,77 ; les 57 autres malades, bien que non syphilitiques avaient reçu des arsenicaux pour des affections diverses ; un ictère a été observé chez eux.

Rappelons quelques-uns des chiffres antérieurement publiés. Avant 1910, les ictères parathérapeutiques étaient exceptionnels. Milian dans son premier travail sur la question (1) en 1911 avait observé chez 1500 malades traités par l'arsénobenzol 6 cas d'ictère soit 0,4 % ; en 1914 (2) il notait 17 cas sur 800 malades traités par

(1) MILIAN. — L'ictère du salvarsan (*Ann. des mal. ven.*, octobre 1911, p. 728).

(2) MILIAN. — L'ictère du salvarsan est un ictère syphilitique (*Bul. de la Soc. franc. de derm.*, 2 juillet 1914).

le 606 et le 914, soit 2,125 %. Dujardin (1) trouvait en 1914 20 % (néo-salvarsan), Brodier (2) en 1920 6,2 % (novar., Cl. Simon et Vuillemoz (3) en 1920 5 % (novar.) Cerf et Bernard (4) en 1922 : 2,7 % (sulfarsénol), etc.

Rôle de la nature du médicament employé. — L'ictère parathérapeutique peut s'observer en cours de traitement par n'importe quel agent antisypilitique : arsenical, bismuthique ou mercuriel, mais la nature de cet agent a une influence considérable sur la fréquence de l'ictère.

Les ictères para-thérapeutiques sont *beaucoup plus fréquents chez les malades traités par les arsenicaux* : notre statistique précise que, au moins en ce qui concerne les syphilis anciennes (5) :

255 malades traités par les arsenicaux ont présenté 12 ictères soit 4, 70 ; 76 traités exclusivement par le bismuth ou le mercure ont présenté 1 ictère soit 1,31 % (6).

(1) DUJARDIN. — Les ictères toxiques dus au néosalvarsan (*Soc. clin. des hôp. de Bruxelles*, 10 janvier 1914).

(2) BRODIER. — *Ann. des mal. vén.*, août 1920, p. 465.

(3) CL. SIMON et VUILLEMOZ. — *Bul. de la Soc. franc. de derm.*, 8 juillet 1920, p. 26.

(4) CERF et BERNARD. — Contribution à l'étude des ictères survenant au cours de l'évolution et du traitement de la syphilis (*Bruxelles Médical*, 15 septembre 1922).

(5) Nous ne saurions dire s'il en serait exactement de même dans les syphilis récentes car toutes les syphilis récentes du dispensaire ont reçu du novarsenobenzol.

(6) SEZARY. (L'ictère para-thérapeutique des syphilitiques, *La pratique médicale française*, sept. 1928, n° 9), trouve de même une forte disproportion entre les ictères arsenicaux et bismuthiques : 20/0 contre 0,30 0/0.

Cet ictère apparut au cours d'une cure de quinby. Nous n'avons pas observé d'ictère au cours de cures mercurielles, mais il en a été publié (Lortat-Jacob (1), Golay (2) ; ces observations sont d'ailleurs beaucoup plus rares que celles des ictères post-bismuthiques.

L'influence ictérigène des médicaments antisyphilitiques va donc en décroissant dans l'ordre suivant : arsenic, bismuth, mercure. On ne peut s'empêcher de remarquer que l'activité antisyphilitique de ces médicaments va en décroissant dans le même sens.

En ce qui concerne l'influence des cures simultanées d'arsenic et de bismuth, remarquons que le pourcentage global de notre statistique (7,77 % chez les syphilitiques) est voisin de celui obtenu par les autres auteurs avec le novar seul. Il en est de même pour le traitement mixte arséno-mercuriel qui a donné à De Favento 32 ictères sur 520 syphilitiques (3).

Parmi les arsenicaux, certains sont plus ictérigènes que d'autres. Plusieurs auteurs ont noté que les ictères étaient plus fréquents avec le 914 qu'avec le 606 (Queyrat (4), Golay (5), Lacapère (6), Chevallier et Pail-

(1) LORTAT JACOB. — Syndrome de méningite et d'ictère grave au cours d'une syphilis maligne (*Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp.* 13 déc. 1912).

(2) GOLAY. — A propos d'un cas mortel d'ictère arsenical tardif (*Ann. des mal. vén.* 1922).

(3) DE FAVENTO. — Ictère, syphilis et arsénobenzol (*Giorn. ital. delle mal. ven. et della pelle*, fasc. II, 1922, p. 202).

(4) QUEYRAT. — *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris*, 31 juil. 1914, p. 299.

(5) GOLAY. — *An. des mal. vén.*, janvier 1918.

(6) LACAPÈRE. — Le traitement de la syphilis par les composés arseni.

lard (1) ; alors que Milian avec le 606 n'avait observé que 0,4 % d'ictères, les auteurs ayant employé le 914 donnent des chiffres allant de 5 à 20 %.

En dehors du 606 et du 914, tous les arsenicaux ont des ictères à leur actif, par exemple le galyl (Golay, Veillet (2), Chabrol et Coury (3), le sulfarsénol (Milian (4), Cerf et Bernard), l'acétylarsan (Lortat-Jacob (5) ; nous en avons également observé un cas), l'arsphénamine (Lynch et Hoge (6), et même le cacodylate de soude (Jeanselme). Il est difficile de dire si proportionnellement le nombre des ictères est plus ou moins élevé avec ces médicaments ; il semble cependant que, par exemple, le sulfarsénol en engendre moins que le 914 : Levy-Bing, Lehnoff et Gerbay (7) n'en avaient observé aucun cas après 6 mois d'usage ; Cerf et Bernard n'ont observé avec le sulfar que 2,7 % d'ictères. Enfin il ne semble pas

caux, Masson édit, 1920. « J'en ai constaté environ 25 cas après le novarsénobenzol, dit-il, et je n'en n'ai jamais vu qu'un cas après les séries d'arsénobenzol, bien que j'aie employé ces 2 produits à peu près aussi souvent l'un que l'autre ».

(1) CHEVALLIER. ET PAILLARD. — L'ictère post-arsénobenzolique des syphilitiques (*Jour. méd. franc.*, fév. 1920, p. 72).

(2) VEILLET. — Ictère après galyl, (*Paris médical*, 1^{er} semestre 1918, p. 109).

(3) CHABROL ET COURY. — L'ictère des arsénobenzols (*Paris médical*, 13 déc 1919, p. 467).

(4) MILIAN. — L'ictère dit arsenical (*Bul. de la soc. franç. de derm.*, 13 mai 1920).

(5) LORTAT-JACOB ET ROBERTI. — (*Bul. de la soc. franç. de derm.*, 13 déc. 1928).

(6) LYNCH ET HOGE. — Ictère toxique consécutif au traitement antisyphilitique intensif (*The Journ. of the Amer. méd. assoc.*, 29 nov 1919, p. 1687).

(7) LEVY-BING, LEHNOFF ET GERBAY — Un nouveau composé arsenical, le sulfarsénol (*An. des mal. vén.*, sept. 1919, p. 520).

qu'on ait observé d'ictère para-thérapeutique consécutif à l'emploi du stovarsol ou du tréparsol.

Une question qui doit maintenant nous retenir un instant car elle a une certaine importance pathogénique est celle des « *lots ictérigènes* ». Certains auteurs ont observé que les ictères para-thérapeutiques surviennent parfois par série ; ils ont attribué le fait à la toxicité de certains lots d'arsénobenzol (Emery (1), Leredde (2), Hudelo, Bodin (3), Queyrat, Levy-Bing, Cl. Simon (4). Mais il y a des faits contradictoires ; Chevalier et Pailard rapportent, d'après Jeanselme, que « dans le même dispensaire, en employant le même lot d'arsénobenzol, les ictères furent pendant plusieurs mois rarement observés chez ses propres malades, alors qu'ils étaient relativement fréquents chez les malades d'un autre chef de service ; la technique était la même bien entendu ». De même, Cerf et Bernard, pour expliquer les séries ictérigènes, écartent l'hypothèse d'une toxicité

(1) EMERY. — *Bul. soc. fr. de derm.*, 10 avril et 8 mai 1919.

(2) LEREDDE. — *Id.*, 19 mai 1919.

(3) AUDRY, HUDELO, BODIN. — *Soc. franç. de derm* (Réunion provinciale de Bordeaux, 17 mai 1921).

(4) CL. SIMON. (*Bul. de la soc. franç. de derm.*, 13 déc. 1928) rapporte le fait suivant : « Au commencement de 1919, ayant observé quelques cas d'ictères je pris la décision, dans le doute où j'étais de la pathogénie, de ne faire aucun traitement des ictères pendant un an, me réservant de les traiter pendant l'année suivante.

Or il se passa deux choses intéressantes. Pendant l'année 1919, j'observai 52 cas d'ictères qui guérirent parfaitement sans aucune thérapeutique. Je me disposais donc à traiter les cas qui allaient se présenter, mais il ne s'en présenta plus, et mon expérience renouvelée de celle qu'avait autrefois préconisée Pinel, ne put être continuée.

Frappé par les accidents toxiques divers qui se produisaient en 1919,

de certains lots : « nos séries d'observations, disent-ils, ont paru nous démontrer que cette interprétation n'était pas confirmée par les faits, car si nous considérons individuellement les différents cas correspondants à une de ces séries, nous remarquons qu'ils se produisent au cours de médications tout à fait différentes et, de plus, nous constatons que les mêmes médicaments du même lot ne provoquent cette complication que chez un nombre restreint de sujets ». Aussi certains accusent-ils l'influence d'un virus ictérigène : il s'agirait de véritables petites épidémies d'ictères infectieux.

Rôle de la dose employée et de la régularité du traitement.

L'ictère peut être déclenché par la dose la plus faible : 10 de nos cas sont survenus après une première injection de 0,15 de novar et 3 cc. de quinby ; même, chez un de nos malades atteint de chancre, l'ictère est survenu 6 jours après la première injection de la première série (1).

Dans aucun de nos 103 cas la dose hebdomadaire de 0,75 de novar et 3 cc. de quinby n'a été dépassée ;

j'allais avec mon ami Fernet faire une visite au savant chimiste qui est à la tête de la fabrication du produit arsenical dont nous nous servions. Il nous dit que en effet la technique de la préparation avait été changée dans un but de perfectionnement et que peut-être les accidents toxiques pouvaient être attribués à cette nouvelle technique qui, pour ces raisons venait d'être abandonnée.

Je n'ai pu m'empêcher de penser que les ictères que j'avais observés étaient en relation avec une toxicité particulière du médicament ».

(1) LANE. — *Brit. med. journ.*, 23 sept. 1911, a publié un ictère grave consécutif à une première injection de 0,5 de salvarsan.

cette dose est peu élevée ; il est possible cependant que, même à cette dose le novar ait une action tréponémicide trop brutale qui favorise les ictères : c'est une hypothèse sur laquelle nous aurons à revenir.

On a dit que l'ictère para-thérapeutique était l'apanage des malades qui, par suite de doses trop minimes ou d'un manque d'assiduité, avaient reçu un traitement insuffisant. Or dans 63 de nos cas (sur 103), les injections ont été conformes comme dose et comme date au schéma de traitement que nous avons précédemment exposé.

D'autre part les fortes doses ne mettent pas à l'abri des ictères ; l'observation de M. Pinard, Lafourcade et Mlle Versini est démonstrative à cet égard ; ce cas est intéressant parce qu'on ne peut invoquer ici la toxicité médicamenteuse, comme on serait tenté de le faire d'après les fortes doses injectées ; en effet le traitement arsenical a été continué et la malade a guéri (1).

(1) Voici cette observation (*Bul de la soc fr. de derm.*, 8 mars 1928 : « le malade, cuisinier dans un restaurant m'est envoyé par M. Boissier, dentiste de l'hôpital Cochin, pour une grosse adénopathie sous-maxillaire, ulcération amygdalienne vraisemblablement le vestige d'un chancre syphilitique et une roséole. Le hecht est + +.

Le malade reçoit d'urgence le traitement suivant : novarsénobenzol intra-veineux, 1^{er} jour, 26 janvier : 0,45 dans la matinée, 0,60 dans l'après-midi ; 3^e jour, 28 janvier : 0,90 ; 5^e jour, 30 janvier, 0,90 ; 7^e jour, 1^{er} février, 0,90.

Le soir de cette injection la température est à 40. Le lendemain on constate l'apparition d'une éruption scarlatineuse non prurigineuse présentant tous les caractères d'un erythème du 9^e jour

Le 6 février la température est normale, on fait de nouveau 0,90. Le soir, la température est à 40, une légère éruption apparaît encore.

Le 11 février, la température étant de nouveau normale, on fait une nouvelle injection de 0,90.

Non seulement les fortes doses ne mettent pas à l'abri de l'ictère, mais elles semblent le favoriser ; c'est ce qui résulte de la statistique de Bodin (1) ; il compare 2 séries de malades traités par la même méthode avec le même produit, chaque série renfermant des syphilitiques à toutes les étapes de la maladie ; la seule différence entre les 2 séries est que dans la première les cures ont été moins longues (2 gr. 50 à 3 gr.) que dans la deuxième (4 à 5 gr.) ; la première série donne 0,78 % d'ictère, la deuxième 1,77 % ; Bodin conclut que « le fait de prolonger les séries d'injections en

En 17 jours le malade a donc reçu 5 doses de 0,90 et 0,75 dans la première journée ce qui fait 5 gr. 25 de novar.

Le lendemain de cette dernière piqûre le malade présente un ictère généralisé avec pigments biliaires dans les urines.

Mais il n'y a pas de nausées, pas de vomissements, pas d'éruption, pas de céphalée, en somme aucun signe d'intoxication arsenicale n'accompagne l'ictère.

On craint cependant un ictère toxique étant donné la dose de novar qu'a reçue le malade. On le met sous surveillance au traitement de l'ictère banal. Mais 8 jours après, l'ictère ne s'est pas modifié, le hecht est encore ++ et il apparaît alors de petites lésions fissuraires des commissures des lèvres qui semblent bien être de nature syphilitique quoique le tréponème ne soit pas trouvé.

Le 21 février, 10 jours après la dernière injection on fait une nouvelle piqûre de 0,90. Aucun signe d'intolérance n'est constaté. L'ictère commence à pâlir légèrement. Il n'y a plus de pigments biliaires dans les urines

Le 27 février on fait 1 gr. 05 et l'ictère diminue considérablement. Les lésions des lèvres se cicatrisent

Le 1^{er} mars la sérologie n'est plus que 1/2 +.

Le 5 mars on fait encore 1 gr. 05.

Le 7 mars la sérologie est négative au hecht »

Bien que les auteurs attribuent leur cas à une hépato-récidive, nous pensons qu'il ne peut s'agir ici que d'un ictère catarrhal par biotropisme ou d'un ictère « par bactériolyse ».

(1) BODIN. — Les ictères au cours du traitement de la syphilis par la novarsénobenzol (*Soc. franç. de derm. Réunion de Bordeaux*, 17 mai 1921).

augmentant la dose totale du médicament par cure fait monter la proportion des ictères » (1). Brodier a observé, pour les ictères tardifs, un fait analogue ;

Il trouve en effet les proportions suivantes d'ictères tardifs :

Dose totale inférieure à 4,90. . . . 2,40 %

Dose totale variant de 4 à 5 g. . . . 4,82 %

Dose totale de 5 gr. 10 à 5 gr. 55 . . . 5,75 %

Il conclut : « l'ictère tardif est donc d'autant plus fréquent que la dose totale d'arsénobenzol injectée a été plus élevée ».

Rôle de la voie d'introduction du médicament. — On a dit que la méthode des petites doses quotidiennes préconisées par Sicard prédisposait aux ictères, cette méthode « stimulant au lieu de le détruire » le tréponème supposé responsable de l'ictère. Il faut cependant remarquer que le taux observé par Sicard (2) (5 cas sur 150 malades atteints de syphilis ancienne) est du même ordre que celui observé chez des malades comparables avec la méthode courante des injections veineuses à doses croissantes ; notre statistique indique en effet parmi les syphilis anciennes 13 ictères sur 331 malades traités.

(1) Disons tout de suite qu'il n'est pas nécessaire de faire appel à l'intoxication arsénicale pour expliquer ces faits, ils peuvent s'accorder avec la théorie des ictères « par bactériolyse ».

(2) SICARD. — Traitement de la syphilis nerveuse (*Presse médicale*, 8 mai 1920).

Rappelons que, d'après Bälzer, l'ictère serait très rare à la suite des injections musculaires d'arsenobenzènes.

Enfin, pour Milian, l'usage des voies veineuses et musculaire est responsable de la fréquence actuelle des ictères para-thérapeutiques : les médicaments ainsi injectés n'arrivent au foie que par l'artère hépatique, c'est-à-dire à dose insuffisante, étant donné le faible calibre de l'artère par rapport au volume de l'organe ; l'adjonction au traitement en injection d'un traitement per os rarifierait les ictères, mais cette conception demanderait à être contrôlée par l'expérience.

Remarquons enfin que la technique d'injection (nature et quantité du solvant) ne semble pas avoir d'influence sur la fréquence des ictères comme on l'avait cru tout d'abord ; en particulier le fait de dissoudre le novar dans une solution d'hyposulfite de soude ne met pas à l'abri des ictères ; peut-être cette pratique en diminue-t-elle la fréquence ; une observation plus prolongée est nécessaire pour l'affirmer.

Influence de la nature de la maladie traitée. L'ictère para-thérapeutique *n'est pas l'apanage des syphilitiques* ; déjà Lube en 1914 avait signalé « un cas de mort avec ictère grave chez un sujet non syphilitique, 9 jours après une 3^e injection de salvarsan » ; Sicard (1) cite également 3 cas survenus chez des hémiplégiques non

(1) SICARD. — *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 octobre 1919, p. 839.

syphilitiques traités par le novar dans un but de sédation de la contracture. Carnot (1) a constaté des ictères para-thérapeutiques chez des paludéens traités par des injections veineuses de 914. Golay rapporte 3 ictères salvarsaniques l'un dans un lupus érythémateux, l'autre dans une dermatite polymorphe douloureuse, le troisième au cours d'un traitement préventif. Jeanselme (2) signale un cas dans une encéphalite épidémique au cours d'un traitement intensif par le cacodylate de soude. D'autres ictères para-thérapeutiques chez des non syphilitiques ont été publiés par Emery (psoriasis), par Lortat-Jacob (3) (pemphigus), par Koch et du Bois (4). Celui qui figure dans notre statistique était survenu dans un psoriasis traité par le novar (sans bismuth associé).

Mais l'ictère est *beaucoup plus fréquent chez les syphilitiques* ; notre statistique comporte :

Sur 1312 syphilitiques, 102 ictères = 7,77 %

Sur 57 non syphilitiques, 1 ictère = 1,75 %

(Ces 57 non syphilitiques étaient, pour la plupart, des

(1) CARNOT. — *Paris médical*, 3 novembre 1917, « nous avons observé chez eux (rarement à la vérité mais plus fréquemment chez les paludéens que chez les syphilitiques) la production d'un ictère passager, souvent fort intense... mais d'un bon pronostic dans nos cas. Il est d'ailleurs difficile de faire la part exacte du médicament et du paludisme ».

(2) JEANSELME. — *Soc. franç. de derm. Réunion de Bordeaux*, 17 mai 1921).

(3) LORTAT-JACOB et ROBERTI. — *Bull. de la soc. franç. de derm.*, 13 décembre 1928.

(4) KOCH (M). et DU BOIS (A). — Ictère post néosalvarsanique chez un sujet non syphilitique, (*Rev. méd. de la Suisse Romande*, XLVIII, n° 14 10 novembre 1928, p. 975).

malades atteints de lichen plan ou de lupus érythémateux).

La différence est donc considérable, et, même en nous limitant aux syphilis traitées par les arsenicaux pour avoir des chiffres mieux comparables, nous trouvons :

Sur 1236 syphilitiques, 101 ictères = 8,17 %

Sur 57 non syphilitiques, 1 ictère = 1,75 %

Influence de l'âge de la syphilis. — Maints auteurs ont signalé que l'ictère para-thérapeutique pouvait survenir à toutes les périodes de la syphilis, si récente ou si ancienne fut-elle (L'un de nos malades avait contracté la syphilis 28 ans auparavant).

Cependant la répartition des ictères suivant l'âge de la syphilis est très inégale. C'est ainsi que sur 98 ictères survenus chez des syphilitiques dont nous avons pu préciser l'époque de contamination, 85 malades étaient en période de syphilis récente (moins de 3 ans) et 13 étaient atteints de syphilis ancienne. Si nous comparons ces chiffres au nombre de malades traités dans chaque catégorie, nous trouvons :

951 syphilitiques récents (c'est-à-dire dans les trois premières années après l'éclosion du chancre) ont présenté 85 ictères = 9,12 %

331 syphilitiques anciens ont présenté 13 ictères = 3,92 %

Même en n'envisageant parmi les syphilis anciennes que celles ayant reçu des arsenicaux, pour avoir des

chiffres exactement comparables, *l'ictère apparaît beaucoup plus fréquent au cours du traitement des syphilis récentes* (9,12 % au lieu de 4,70).

Parmi ces syphilis récentes, il nous a semblé intéressant de voir quelle était l'influence du traitement précoce sur la fréquence des ictères.

124 malades dont le traitement a été commencé en période présérologique ont présenté 7 ictères = 5,64 % ;

807 dont le traitement a été commencé en période de sérologie positive ont présenté 78 ictères = 9,66 %.

Retenons donc que, très nettement, *l'ictère est plus fréquent chez les malades dont le traitement a été commencé en période de sérologie positive* que chez ceux traités avant que le Wassermann soit positif. De tels faits ont, comme nous le verrons plus loin, leur importance pathogénique.

Parmi les 85 cas survenus chez des syphilitiques dans les 3 premières années de la maladie, cherchons à préciser à quel âge de la syphilis est apparu l'ictère :

1 ^{er} mois après l'éclosion du chancre		1 ictère
2 ^e et 3 ^e mois	—	0 —
4 ^e	—	3 —
5 ^e	—	12 —
6 ^e	—	11 —
7 ^e	—	14 —
8 ^e	—	10 —
9 ^e	—	6 —
10 ^e	—	2 —
11 ^e	—	4 —

12 ^e mois après l'éclosion du chancre	3 ictères
total de la première année	66 —
2 ^e année	16 —
3 ^e —	3 —

Donc dans la grande majorité des cas (66 fois sur 85 ictères observés dans les 3 premières années de la syphilis) l'ictère est survenu au cours de la 1^{re} année de la syphilis, avec un maximum de fréquence du 7^e mois.

Cette prédilection de l'ictère para-thérapeutique pour le 7^e mois de la syphilis peut paraître surprenante, mais, comme nous allons le voir par l'étude du tableau suivant (montrant la répartition des ictères non plus en fonction de l'ancienneté de la syphilis, mais en fonction de l'ancienneté du traitement), elle n'est que le résultat d'une coïncidence : en effet le 7^e mois de la syphilis est également dans la majorité des cas le 5^e mois du traitement, ce décalage étant dû à ce que en moyenne, le traitement a été commencé 2 mois après l'éclosion du chancre. Or c'est le 5^e mois du traitement et non le 7^e de la syphilis qui est à incriminer car la même prédilection pour le 5^e mois du traitement se retrouve pour les syphilis anciennes.

Répartition des ictères en fonction du traitement.

Envisageons d'abord cette répartition par rapport à la date du début du traitement ; nous trouvons :

Après le début du traitement	Syphilis récentes	Syphilis anciennes	Total
1 ^{er} mois.....	2 ictères		2
2 ^e et 3 ^e mois.....	0 —		0
4 ^e mois.....	8 —		8
5 ^e —.....	19 —	5	24
6 ^e —.....	16 —		16
7 ^e —.....	9 —		9
8 ^e —.....	6 —		6
9 ^e —.....	5 —		5
10 ^e —.....	5 —	1	6
11 ^e —.....	3 —	1	4
12 ^e —.....	1 —		1
2 ^e année.....	9 —	1	10
3 ^e —.....	2 —	2	4
Plus de 3 ans.....		3	3

Remarquons qu'il existe un petit nombre d'ictères dès le 1^{er} mois du traitement (ictères par réaction de Herxheimer) ; puis disparition des ictères au 2 et 3^e mois, et réapparition au 4^e.

Le maximum de fréquence appartient au 5^e mois du traitement ; il en est ainsi aussi bien pour les syphilis récentes que pour les syphilis anciennes ; c'est ce qui nous permettait de dire précédemment que ce qui conditionne la *date d'apparition* de l'ictère c'est plus l'âge du traitement que l'âge de la syphilis (1).

(1) Prenons des exemples :

Del .. André vient au dispensaire le 6 février 1928 pour une syphilis tertiaire (laryngite, perforation de la cloison) ; il reçoit sans incident une 1^{re} série (6 gr de novar, 10 injections de quinby). Au cours de la 2^e série après la 7^e injection 0,75, soit 5 mois après le début du traitement

Ajoutons que le cas d'ictère observé chez un psoriasique non syphilitique est également survenu au 5^e mois du traitement.

Il est important de préciser, au point de vue pathogénique, si l'ictère est survenu *pendant* ou *après* le traitement ; nous avons donc cherché, parmi les 102 cas que nous avons observés chez des syphilitiques, combien étaient survenus au cours de séries médicamenteuses et combien après la fin d'une série ; nous avons trouvé :

	au cours de la série	après la fin de la série
1 ^{re} série.	5	8
2 ^e »	34	23
3 ^e »	13	7
Séries suivantes. . .	5	7
Total	57	45

un ictère apparaît ; W. négatif. Continuation du quinby seul ; guérison en 10 jours.

Pie .. Prosper, 52 ans, a eu un chancre il y a 28 ans. On commence un traitement au dispensaire le 5 septembre 1927. Une première série (6 75 de novar et 10 injections de quinby) est bien tolérée. Au cours de la 2^e série, après la 6^e injection (0,75), en janvier 1928, soit près de 5 mois après le début du traitement, un léger ictère apparaît qui disparaît spontanément en un mois.

Lal. . Edouard 26 ans, a eu un chancre syphilitique en 1918 traité à cette époque par une seule série de 914. Le traitement est repris au dispensaire le 20 août 1925. Il reçoit sans incident une 1^{re} série de novar (6 gr 75) ; repos de 2 mois ; au cours de la 2^e série après la 1^{re} injection (0,15, le 15 janvier 1926, soit 5 mois après le début du traitement, l'ictère apparaît.

On peut dire avec une quasi certitude que, chez ces malades, la syphilis, latente depuis plusieurs années, n'aurait pas été ictérogène à elle seule ; c'est bien le traitement qui a déclenché l'ictère.

Plusieurs conclusions se dégagent de ces chiffres :

Le plus grand nombre de nos ictères est survenu au cours d'une série médicamenteuse (57 cas sur 102). Si nous rangeons également dans la 1^{re} colonne les cas survenus dans les 8 jours qui ont suivi la dernière injection, nous trouverions que 63 ictères sur 102 sont apparus soit au cours, soit immédiatement après une série médicamenteuse.

Parmi les ictères survenus après la fin d'une série, précisons combien de temps après la dernière injection l'ictère est apparu :

Nous trouvons :

Pendant la 1 ^{re} semaine après la dernière injection	6 cas
» 2 ^e »	2 »
» 3 ^e »	2 »
» 4 ^e »	17 »
Pendant le 2 ^e mois »	6 »
» 3 ^e »	8 »
» 4 ^e »	3 »

Au delà du 4^e mois il reste un seul cas d'ictère ; il s'agissait d'un malade traité pour un chancre pendant 3 ans, chez qui un ictère est survenu 4 ans après la cessation du traitement.

En d'autres termes, sur 102 cas, 57 sont apparus au cours d'une série médicamenteuse et 27 dans le mois qui a suivi la fin d'une série.

Si l'on considère que nos malades ont reçu des séries composées non seulement d'injections d'arsénobenzol, mais aussi d'injections hebdomadaires d'un sel de bis-

muth insoluble (quinby) à résorption lente, on peut conclure que *dans la très grosse majorité de nos cas, l'ictère est survenu alors que le malade était encore manifestement sous l'influence du traitement.*

Remarquons d'autre part que la majorité de nos ictères est survenue à l'occasion de la 2^e série du traitement. Gastou et Pontoizeau (1) avaient déjà noté que l'ictère survient « rarement au début du traitement mais le plus souvent à la reprise d'une 2^e ou 3^e série d'injections ».

Enfin nous avons observé 2 cas d'ictères à répétition, comme il en a été précédemment signalé (Laurent (2)).

Il nous reste à envisager l'influence de quelques facteurs accessoires.

Sexe. — On a dit que les ictères para-thérapeutiques étaient « comme les ictères syphilitiques », plus fréquents chez les femmes (Chabrol et Coury). En réalité Golay sur 32 cas note 20 hommes et 12 femmes et il ajoute : « Si l'on considère que les hommes représentent approximativement les $\frac{2}{3}$ des malades traités pour syphilis à la polyclinique dermatologique, cet accident ne semble pas être plus fréquent dans un sexe que dans l'autre ». Notre statistique révèle que 75 % des ictères ont été observés chez les hommes et 25 % chez les femmes. Peut-être cette prépondérance chez les hommes

(1) GASTOU ET PANTOIZEAU. — *Bul. de la soc. franc. de derm.*, 1923, p. 41.

(2) LAURENT. — *Jour. de méd. de Lyon*, 5 décembre 1921.

est-elle attribuable à la plus grande fréquence chez eux des lésions hépatiques antérieures et notamment de l'alcoolisme.

En ce qui concerne l'âge, la grande majorité des malades figurant à notre statistique est comprise entre 18 et 30 ans et nous ne connaissons pas de statistique indiquant la fréquence relative des ictères para-thérapeutiques selon l'âge. Cependant la fréquentation des consultations de nourrissons hérédosyphilitiques nous a laissé l'impression que cet ictère était chez eux exceptionnel ; peut-être ce fait est-il dû à l'emploi habituel du sulfarsénol chez ces malades.

Plus importante est l'influence *prédisposition hépatique* comme cause favorisante des ictères para-thérapeutiques. Tous les auteurs la signalent (Milian (1), Lévy-Bing et Dureux (2) Dreyfus (3). Récemment, Max Vauthey (4) a vigoureusement insisté sur le rôle d'une aduultération antérieure de la glande hépatique dans la genèse des accidents d'ordre toxique. D'après Queyrat (5), il faut surtout craindre l'ictère para-thérapeutique chez les alcooliques, les paludéens, les femmes enceintes, les malades atteints de cholémie familiale, les tuberculeux suralimentés avec stéatose hépatique.

(1) MILIAN. — *Ann. des mal. ven.*, octobre 1911, p. 728.

(2) LEVY-BING et DUREUX. — *Ann. des mal. vén.*, janvier 1912, p. 40.

(3) DREYFUS — *Ann. des mal. vén.*, juillet 1914, p. 481.

(4) MAX VAUTHEY. — Recherches cliniques et expérimentales sur le foie et l'arsenic ; application à la thérapeutique arsenicale chez les hépatiques. (Thèse Lyon, 1926-1927).

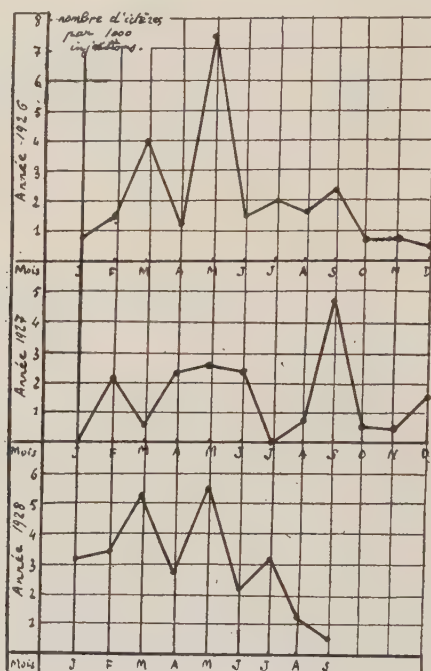
(5) QUEYRAT — *Bul. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris*, 31 juillet 1914, p. 299.

Il conseille d'apprécier la résistance du foie par la recherche de l'urobiline et le dosage de l'azote résiduel du sérum sanguin. Chabrol insiste sur le rôle de la lithiase vésiculaire et conclut de même à la nécessité d'un examen préalable de la fonction hépatique avant une cure arsénobenzolique. Nous avons en effet noté dans quelques cas l'influence prédisposante d'une grossesse, de l'alcoolisme, de l'hyposystolie, mais dans la très grande majorité des cas, l'ictère est survenu chez des sujets jeunes à foie apparemment sain antérieurement à la syphilis et au traitement.

Enfin l'étude d'une *prédisposition saisonnière* possible ne manque pas d'intérêt, car si elle est démontrée, elle peut être invoquée en faveur de la théorie biotropique ; il en est effet classique que les ictères infectieux soient plus fréquents au printemps et à l'automne. « La fréquence (des ictères para-thérapeutiques) se montre très inégale suivant les périodes, disent Chevallier et Paillard... Peut-être doit-on signaler une légère influence saisonnière (le printemps et l'automne semblent être les saisons les plus riches en ictères), mais il faudrait pouvoir l'établir sur des statistiques portant sur un plus grand nombre d'années ».

Indiquer la répartition de nos ictères selon les différents mois de l'année n'aurait qu'un intérêt relatif puisque le nombre des malades fréquentant mensuellement le dispensaire présente, suivant la saison, des variations pouvant aller de 1000 à 2000. Aussi avons-nous comparé, pour les années 1926-27-28, la fréquence mensuelle des ictères para-thérapeutiques au nombre des injections pra-

tiquées au dispensaire dans les périodes correspondantes. Les courbes obtenues (courbes du nombre d'ictères par mille injections) montrent dans l'ensemble une recrudescence en mai et en septembre (1).



Pour résumer cette étude étiologique, nous retiendrons les faits suivants :

— *L'ictère para-thérapeutique n'est pas l'apanage des syphilitiques, mais il est beaucoup plus fréquent chez eux :*

(1) Il serait intéressant de comparer ces chiffres à ceux des ictères infectieux survenus spontanément à Paris aux mêmes époques. Il est malheureusement difficile de trouver un service de médecine générale.

la fréquence globale a été chez les syphilitiques de 7,77 % des malades traités ; chez des non syphilitiques traités par les arsenicaux il n'a été observé que 1,75 % d'ictères.

— Les ictères para-thérapeutiques ne sont pas seulement consécutifs aux injections d'arsenic, mais ils sont beaucoup plus fréquents avec l'arsenic qu'avec le bismuth (chez des malades atteints de syphilis ancienne il a été observé 4,70 % d'ictères avec l'arsenic et 1,31 % avec le bismuth), et le bismuth lui-même semble plus ictérigène que le mercure. Cette influence ictérigène semble en proportion directe avec l'activité antisypilitique de l'agent médicamenteux employé, ou, du moins, avec sa brutalité d'action.

— Les ictères que nous avons observés sont survenus chez des malades ayant reçu dans la majorité des cas un traitement correct et suffisant.

— Au cours du traitement de la syphilis, à traitement égal, les ictères sont plus fréquents pendant la période de syphilis récente (9,12 %) que dans les syphilis anciennes (4,70 %). Parmi les syphilis récentes, l'ictère est plus fréquent chez les malades dont le traitement a été commencé en période de sérologie positive (9,66 %) que chez ceux traités avant que le Wassermann soit positif (5,64 %). L'ictère est donc en proportion directe avec l'intensité d'imprégnation de l'organisme par le tréponème.

— L'ictère survient avec prédilection pendant le 5^e mois du traitement, c'est-à-dire au cours de la 2^e série médicamenteuse.

offrant une statistique d'ictère infectieux suffisamment importante pour que cette comparaison soit faite avec profit.

— Dans la plupart de nos cas l'ictère est survenu alors que le malade était manifestement sous l'influence du traitement; en particulier 63 cas sur 102 sont apparus en plein traitement d'attaque, soit au cours d'une série médicamenteuse, soit dans la semaine qui suivit la dernière injection (Il est important de remarquer que nos malades ont reçu des cures mixtes arséno-bismuthiques: pour attribuer l'ictère à la syphilis pure, il faudrait donc admettre que, dans une proportion d'environ 5 % (1), les malades ont été à la fois arséno et bismutho-résistants; or l'efficacité des cures mixtes arséno-bismuthiques sur les autres accidents spécifiques, en particulier sur les accidents cutanéomuqueux, infirme cette hypothèse).

— Le rôle d'une prédisposition hépatique est très inconstant.

— La recherche d'une influence saisonnière montre une recrudescence habituelle en mai et en septembre.

Telles sont les constatations auxquelles aboutit une observation des faits entreprise sans idée pathogénique préconçue. Nous aurons à les compléter et à les interpréter au chapitre de la pathogénie et nous verrons que, pour expliquer ces constatations dans leur ensemble, il est nécessaire d'admettre que la plupart des

(1) 63 ictères sur 1312 syphilitiques traités. Cette proportion atteindrait même 5,8 0/0 en n'envisageant que les syphilis récentes: sur 931 syphilis récentes nous avons en effet noté 54 ictères survenus aux cours d'une série médicamenteuse ou dans la semaine qui suivit la dernière injection

ictères para-thérapeutiques sont le résultat d'une action conjuguée de la syphilis et du traitement ; en particulier la théorie la plus satisfaisante est celle des ictères « par bactériolyse ».

CHAPITRE II

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

I. — Les ictères par intoxication médicamenteuse Leur fréquence

La première théorie en date est celle de l'intoxication arsenicale ; c'est intoxication « médicamenteuse » qu'il faut dire aujourd'hui puisque l'ictère para-thérapeutique peut s'observer, plus rarement il est vrai, au cours de cures bismuthiques ou mercurielles.

Parmi les constituants des arsénobenzènes, c'est presque toujours *l'arsenic* qui est accusé ; il faudrait également tenir compte de la toxicité du groupement benzénique dont d'autres dérivés sont ictérigènes : trinitro-phénol (1), toluène (2). A l'arsénoxyde ont surtout été

(1) M. BRULÉ, M. JAVILLIER et B. BÆCKEROOT. — Pathogénie, diagnostic clinique et caractères urologiques. Des ictères par ingestion d'acide picrique (*Presse médicale*, 28 septembre 1916).

(2) ROMME. — L'ictère toxique des ouvriers des usines de guerre (*Presse médicale*, 26 avril 1927).

attribués des accidents nerveux (Queyrat (1). Quant au rôle de l'anaphylaxie dans les accidents des arsénobenzènes, il est discuté, admis par les uns pour certains accidents (Ravaut (2), Gougerot, Emery (3), Flandin et Tzanck (4), nié par les autres (Milian) ; en ce qui concerne les ictères, seul un petit nombre de cas précoces pourrait être attribué au choc anaphylactique.

C'est l'intoxication *hépatique* qui a été tout naturellement mise en cause car, d'après une notion classique, l'arsenic est un poison électif du foie. En effet il s'agit bien habituellement d'ictère d'origine « hépatique » ; l'intoxication du globule rouge semble ne devoir être qu'exceptionnellement invoquée. Il s'agit donc d'une action nocive du médicament sur la cellule hépatique ; le mot de Gaucher : « on vise le microbe et l'on tue la cellule » résume cette théorie qui repose sur une série d'arguments d'ordre étiologique, anatomique, clinique et thérapeutique.

(1) QUEYRAT, — *Bul. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 avril 1921.

(2) P. RAVAUT et WEISSENBAACH. — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique (*Gazette des hôpitaux*, 14 février 1911)

(3) EMERY et MORIN. — Accident des arsénobenzènes et anaphylaxie (*Paris médicale*, 24 janvier 1920, p. 80).

(4) Ch. FLANDIN et TZANCK. — Anaphylaxie active aux arsénobenzènes chez le cobaye, (*Comptes rendus soc. biologie*, 26 novembre 1922).

A. — Arguments d'ordre étiologique

1. — *Fréquence des ictères depuis l'emploi des arsenobenzènes.*

C'est un des premiers faits qui frappe lorsqu'on aborde l'étude des ictères parathérapeutiques : avant 1910 ils étaient exceptionnels : « la syphilis n'affecte que rarement le foie à la période secondaire » disait Fournier (1) ; envisageant la pathogénie de cet ictère syphilitique, il ne soupçonnait pas de relation possible entre l'ictère et le traitement (2). Aujourd'hui au contraire, l'ictère parathérapeutique est d'une fréquence qui atteint presque 10 % des malades traités à certaines périodes de la syphilis (p. 23) et la comparaison des statistiques montre que cette fréquence n'a fait que croître au fur et à mesure que la thérapeutique anti-syphilitique était mieux réglée.

Il est donc logique au premier abord d'accuser le médicament.

Nous n'insisterons pas sur l'argument des ictères survenant en série sous l'influence de certains « lots ictérigènes », cette notion semblant controuvée (p. 28).

2. — Existence d'ictères para-thérapeutiques survenant à l'occasion de cures arsénobenzéniques chez des non syphilitiques (p. 33).

(1) FOURNIER. — *Traité de la syphilis* p. 714.

(2) CHEVALLIER et PAILLARD rapportent comme unique l'observation de Frerichs intitulée « Syphilis secondaire, abus des mercuriaux, douleurs rhumatoïdes, ictère, tuméfaction du foie et de la rate Guérison par l'usage des eaux d'Aix-la-Chapelle, joint à celui de l'iodure de potass'um » (*traité pratique des maladies de foie*, 1862).

B. — Arguments d'ordre toxicologique et anatomique

Le foie est l'organe fixateur des poisons ; tout toxique introduit dans l'organisme est fixé par la cellule hépatique ; si la dose est trop forte la cellule dégénère : le phosphore est le type de ces poisons hépatotropes ; il est également classique que l'arsenic soit un poison du foie (1).

Milian a combattu cette notion : d'après cet auteur les analyses sur lesquelles elle repose ont été faites à la suite d'intoxications « par ingestion » (empoisonnement par l'acide arsénieux) ; dans ces conditions l'arsenic arrivant directement au foie par la veine porte, il n'est pas surprenant que ce soit cet organe qui en fixe le plus. Il n'en serait plus de même lorsque l'arsenic est introduit par injection. Dans certaines analyses de Jeanselme (2), l'une chez une femme morte de pneumonie 9 mois après une 2^e injection de 606, l'autre chez une femme morte de méningite spécifique aiguë après avoir reçu 1 gramme de 606 en injection dans la semaine précédente, c'étaient en effet la rate, le système nerveux et les poumons qui renfermaient le maximum d'arsenic.

D'autre part Milian et Bugeard (3) ont montré par l'étude expérimentale chez le lapin que « c'est plus la

(1) Voir BROUARDEL. — *Les Intoxications*

(2) JEANSELME VERNE, BERTRAND et M. BLOCH — Des localisations de l'arsenic dans les viscères après injection de 606 (*Presse médicale*, 22 octobre 1913, p. 857.

(3) MILIAN. — L'ictère parathérapeutique (*Presse médicale*, 14 avril 1928).

mécanique circulatoire que l'affinité chimique qui commande la répartition de l'arsenic dans le corps humain ».

Cependant depuis l'emploi en thérapeutique des arsénobenzènes de nombreux travaux semblent avoir confirmé l'hépatotropisme de ces médicaments.

D'après Fischer et Hoppe (1), après injection de 606, le foie est l'organe qui contient la plus forte proportion d'arsenic.

Jeanselme et Bertrand (2) ont recherché la teneur en arsenic des principaux viscères d'une chèvre salvarsanosée du poids de 39 kg. ayant reçu du 26 août au 16 septembre 1911 en 7 injections une dose totale de 2 gr. 25 de 606 ; ils ont trouvé un maximum dans le foie (0,3 milligr. d'as. par 100 gr. d'organe).

Morel et Mouriquand (3) ont montré sur le chien et le lapin que le 606 est avant tout hépatotrope, qu'il s'accumule dans le foie et détermine chez les animaux des lésions de cytolysse des cellules hépatiques.

Quoi qu'il en soit, que la fixation de l'arsenic sur le foie soit élective ou non, elle n'en est pas moins suffisante pour troubler le fonctionnement de la cellule hépatique, car, en matière d'intoxication, ce qui im-

(1) FISCHER et HOPPE — *Munch. med. Woch.*, 1909, n° 29, p. 1459.

(2) JEANSELME et BERTRAND. — Note sur la recherche de l'arsenic dans les organes d'une chèvre salvarsanisée (*1^{er} Congrès internat. de Path. comparée*, Paris, octobre 1912).

(3) MOREL, MOURIQUAND et POLICARD. — Le 606, le foie et le rein (*Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 28 mai 1912).

MOREL et MOURIQUAND — Recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan (*Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 6 mars 1914, p. 402).

porte ce n'est pas tant la dose de la susceptibilité individuelle. Dans cet ordre d'idées, Tzanck (1) attirait récemment l'attention sur le rôle de « l'intolérance hépatique » qu'il distinguait de l'intoxication proprement dite : « l'intolérance est indépendante de la dose, elle relève de la susceptibilité de tel ou tel organe, la manifestation clinique tient au sujet et peut apparaître identique à elle-même pour les causes les plus variées, l'intolérance hépatique aux arsénobenzènes est un fait de cet ordre... elle ne tient ni à la syphilis ni à la drogue mais au sujet ».

Expérimentalement l'action pexique du foie sur les arsénobenzènes peut être démontrée ; comme le rapporte Dreyfus (2) : « si l'on exclut le foie de la circulation générale en pratiquant une fistule d'Eck, la dose tolérée de salvarsan, devient mortelle. Si l'on triture du foie normal avec une solution de salvarsan, on peut injecter une dose de cette solution doublée ou triple de celle normalement tolérée, sans causer la mort ». Plus récemment Max Vauthey (3) a également groupé des faits d'ordre expérimental montrant l'accumulation élective de l'arsenic dans le parenchyme hépatique et son élimination par la voie biliaire.

Nombreuses sont dans la littérature les observations d'ictère parathérapeutique ayant abouti à l'ictère grave

(1) TZANCK. — *Bul. de la soc. fr. de derm.*, 15 décembre 1928 p. 889

(2) DREYFUS. — Sur la cause de la mort par le 606 à propos d'un nouvel accident mortel. — *Annales mal. vén.*, juillet 1914, p. 481.

(3) M. VAUTHEY. — *Thèse Lyon*, 1926-27).

et à la mort (1). Les *constatations anatomiques* sont dans presque tous les cas des lésions d'atrophie jaune du foie aiguë ou subaiguë avec stéatose, c'est-à dire des altérations identiques à celles qui sont consécutives à l'intoxication par l'arsenic minéral. Tels sont les cas de Hoffmann, de Rille, de Séverin et Heinrichsdorf (2), de Busse et Merian (3), de Lynch et Hoge (4) de Golay (5), de Pautrier et Levy (6), de Kirch (7), de Ravaut (8).

Cependant la constatation de l'atrophie jaune ne prouve pas l'origine arsenicale de l'ictère grave car elle n'est que le substratum anatomique d'un syndrome relevant de causes diverses. Aussi a-t-on pratiqué des *dosages d'arsenic* dans le foie de ces malades. Policard et Pinard (9), dans un cas ayant abouti à l'ictère grave, trouvent dans le foie une quantité d'arsenic très augmentée (800 millièmes de milligramme au lieu de 75

(1) LAZERAT dans sa thèse : L'ictère grave apparaissant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzènes (*Thèse Paris*. 1926) en cite 18 et son énumération est fort incomplète.

(2) SÉVERIN et HEINRICHS DORF. — *Zeitschrift für Klin. med.*, t. LXXVI, p. 158.

(3) OTTO BUSSE et MERIAN. — *Munch. Med. Wochenschrift*, 1912, n° 43.

(4) T. S. LYNCH et S. F. HOGE. — *Journ. of the amer. med. assoc.*, 1919, n° 22.

(5) GOLAY. — A propos d'un cas mortel d'ictère arsenical tardif (*Ann. des mal. vén.*, décembre 1922).

(6) PAUTRIER et LEVY. — Ictère novarsenical mortel (2^e Congrès de derm. et syph. de langue française, Strasbourg 1923).

(7) KIRCH. — Atrophie aiguë du foie et dermatite par le salvarsan (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 1924, n° 32, p. 781).

(8) PAUL RAVAUT. — A propos de la pathogénie et du traitement des ictères paraarsenicaux (*Bul. de la soc. fr. de derm*, novembre 1928).

(9) POLICARD et PINARD. — *Paris médical*, 8 janvier 1921, p. 42).

dans un foie normal). Merklen, Pautrier et Wolf (1) dans un cas d'ictère para-thérapeutique où l'association d'érythrodermie et de taches purpuriques prouvait la nature toxique de l'ictère, trouvent dans le foie une « quantité considérable d'arsenic anormal » (3,51 milligr. pour 1950 gr. de parenchyme hépatique). Un seul résultat est contradictoire, c'est l'observation de Lacapère (2), dans ce cas il fut constaté une « atrophie jaune aiguë du foie avec désintégration complète de la cellule tout à fait analogue à celle que produit l'intoxication arsenicale aiguë mais sans aucune trace d'arsenic dans le foie ». Peut-être, avec Lazerat, peut-on invoquer ici la toxicité, non de l'arsenic, mais de la fonction phénol.

Mais le fait de trouver, après un traitement arsenical, une dose exagérée d'arsenic dans le foie des malades ne prouve pas d'une manière absolue que l'arsenic soit responsable de l'ictère grave. Il pourrait s'agir soit d'un ictère grave syphilitique s'étant produit malgré l'arsenic, soit d'un ictère infectieux par biotropisme.

En ce qui concerne l'origine syphilitique, il semble, pour les cas mortels que nous venons de citer, qu'on puisse l'écarter. L'ictère grave syphilitique est surtout le fait de la période secondaire ; or dans les cas de Hoffmann, Policard et Pinard, Merklen, Pautrier et Wolf il

(1) MERKLEN, PAUTRIER et WOLF. — Intoxication mortelle par néosalvarsan avec ictère. Erythrodermie exfoliante et purpura géant (*Bul de la soc franç de derm*, 1924 (R. S.) p. 60).

(2) LACAPÈRE. — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux (Masson, édit., 1920, p. 98)

s'agissait soit de syphilis héréditaire, soit de syphilis ancienne. D'autre part dans les protocoles d'autopsie on ne trouve pas de réaction histologique de la syphilis ; le tréponème n'a pu être décelé (1). Enfin dans plusieurs cas la mort est survenue malgré la continuation du traitement spécifique, soit mercuriel (cas de Golay), soit novarsénobenzolique (2 cas de Ravaut).

Quant à l'hypothèse d'un ictère infectieux déclenché par l'arsenic, elle paraît de même pouvoir être écartée, au moins pour un certain nombre de ces ictères graves dont nous nous occupons en ce moment. Les examens histologiques révèlent en effet des lésions du type toxique et non infectieux (2). D'autre part une infection est difficile à admettre en raison des variations du temps d'incubation qu'elle présenterait ; parmi les cas d'ictère grave qui ont été publiés l'ictère est survenu à une date très variable : après la 2^e injection dans le cas de Busse et Mérian, la 3^e dans ceux de Séverin et Heinrichsdorf, de Chabrol et Coury, de Lacapère, après la 7^e dans celui de Merklen, Pautrier et Wolf ; un mois après la fin de la série dans le cas de Lynch et Hoge, 2 mois après dans un cas de Golay, etc.

On voit donc que les arguments d'ordre toxicologique et anatomique apportent une très grande probabilité en faveur de l'existence d'ictères parathérapeutiques d'origine médicamenteuse (en particulier la plupart

(1) Voir l'observation de Ravaut rapportée p. 117.

(2) Voir notamment les observations de Golay (*Ann. des mal. vén.*, janvier. 1918) et celle de Ravaut p. 117 et 121,

des cas mortels semblent relever de cette origine) ; les arguments cliniques vont apporter une quasi-certitude.

C. — Arguments d'ordre biologique et clinique

1. *Les injections d'arsénobenzènes sont suivies de signes d'insuffisance hépatique.* — Parmi les nombreux travaux publiés sur ce sujet, rappelons ceux de Queyrat (1) ; il a insisté sur les urobilinuries consécutives aux injections de 606 et de 914 et distingué des urobilinuries transitoires conséquences d'un simple choc thérapeutique ou d'une réaction d'Herxheimer et des urobilinuries durables qui dénoteraient un état de méiopragie hépatique.

Langevin et Brulé (2) ont recherché systématiquement chez des syphilitiques si les injections de novar entraînaient l'apparition de rétentions biliaires latentes par la recherche dans les urines des éléments de la bile et surtout des sels biliaires. Ils ont montré que très souvent l'injection de 914 est suivie de l'apparition de sels biliaires dans les urines et plus souvent encore d'urobilinurie « que nous croyons bien plutôt, disent-ils, d'origine hépatique que d'origine sanguine car elle

(1) QUEYRAT — De quelques réactions du foie consécutives aux injections de salvarsan et de néosalvarsan. Méiopragie hépatique à type urobilinique (*Bul. et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris*, 31 juillet 1914 et 8 avril 1921).

(2) LANGEVIN et BRULÉ — Ictères syphilitiques secondaires avec rétention biliaire dissociée. Action du néosalvarsan sur le foie (*Bul. et mém. de la soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 17 novembre 1916, p. 1851).

n'évolue pas parallèlement aux poussées de déglobulisation que peut entraîner le novar ».

Cavina (1), cherchant chez 50 malades les modifications qui suivent l'injection veineuse de 606 à la dose thérapeutique (0,30) trouve presque constamment l'apparition d'urobilinurie assez notable et dans 40 % des cas la présence d'hématoporphyrinurie; l'auteur attribue ces troubles à une destruction anormale de l'hémoglobine et à un état transitoire d'insuffisance hépatique.

Sicard (2) a noté l'augmentation du taux de l'urée sanguine au cours du traitement novarsénobenzolique; il l'attribue à une insuffisance hépatique par intoxication médicamenteuse; mais un simple dosage de l'urée sanguine ne permet pas de déceler une insuffisance hépatique; une étude plus complète du métabolisme azoté, celle de l'élimination des substances colorées (rose bengale) seraient indispensables.

Piersol et Bockus (3) ont constaté par la méthode de Rosenthal qu'il suffisait de doses minimales d'arsénobenzènes pour produire une rétention anormale de la phthaléine tétrachlorée dans le sang.

Widal, Abrami et Iancovesco (4), par l'épreuve de l'hémoclasie digestive, ont mis en évidence l'action du néosalvarsan sur le foie; l'insuffisance protéo-pexique

(1) CAVINA. — L'urine après injection intraveineuse de salvarsan (*Giorn. ital. delle Mal. ven. et della pelle*, t. LVIII, F. 4 1917)

(2) SICARD. — *Bul. et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris*, octobre 1919, p. 841.

(3) PIERSOL et BOCKUS. — *Arch. of int. méd.*, Chicago, 15 mai 1923.

(4) WIDAL, ABRAMI et IANCOVESCO. — *Presse médicale*, 1920, n° 91.

leur est apparue constante quelques jours après l'injection de dose minime du médicament et persistait longtemps après la fin du traitement.

Schamberg et Brown (1) ont également cherché à déceler les altérations hépatiques au cours des traitements arsénobenzéniques par le dosage de la bilirubine du sang. Ils ont montré par des dosages répétés qu'on peut prévoir l'apparition de l'ictère chez les malades ainsi traités et pensent qu'il est prudent de pratiquer ces dosages au cours des traitements par les arsénobenzènes afin d'éviter l'apparition de l'ictère.

Wolf (2), étudiant le fonctionnement du foie par le dosage de l'urobilinurie et de l'hyperbilirubinémie admet que le salvarsan peut exercer une action toxique sur le foie sain et qu'il s'est produit des hépatites par salvarsan en dehors de la syphilis.

2. — *L'ictère para-thérapeutique est parfois précédé ou accompagné d'autres signes cliniques d'intoxication arsénicale.*

Il n'est pas rare quand un ictère para-thérapeutique survient que les injections précédentes aient été mal tolérées. Cependant, si l'on fait la part des réactions thermiques dues seulement au « conflit thérapeutique », on se rend compte de la rareté des véritables accidents

(1) SCHAMBERG et BROWN. — Dosage de la bilirubine dans le sang au cours des traitements par les arsénobenzènes comme indication des altérations hépatiques (*The Journ. of the Amer. méd. Assoc.*, 14 juin 1924, p. 1911).

(2) WOLF — Sur le fonctionnement du foie chez les syphilitiques et de l'importance de ces données relativement à l'interprétation des accidents par le salvarsan (*Dermat. Zeitschrift*, 1924, t. XLII, p. 169).

toxiques (fièvre accompagnée de vomissements et de diarrhée, crise nitritoïde, prurit, érythrodermie, phénomènes hémorragiques, purpura, albuminurie).

Parmi ces accidents d'intolérance pouvant précéder l'ictère, l'un annonce un ictère d'une gravité particulière, c'est la *crise nitritoïde* : on peut s'en rendre compte à la lecture des observations de Chabrol et Coury (1), d'Abitboul (2), d'Arnozan, Petges et Damade (3), de Lazerat (4), de Milian (5), toutes suivies de mort quelques heures ou quelques jours après la crise. Il semble d'autre part que l'ictère soit assez fréquent après les crises nitritoïdes puisque Leredde et Drouet (6) ont constaté 13 cas d'ictère sur 36 malades ayant présenté des crises nitritoïdes.

Dans d'autres cas, les signes d'intoxication arsénicale ne précèdent pas l'ictère mais l'accompagnent. Parmi les observations qui en ont été publiées, certaines ont une valeur contestable ; celle de Queyrat (7) par exemple où l'ictère s'accompagnait d'une poussée fébrile, de douleurs articulaires et d'une éruption morbilliforme et scarlatiniforme survenue le 9^e jour après le début d'un

(1) CHABROL et COURY. — L'ictère des arsénobenzols (*Paris méd.*, 13 décembre 1919, p. 467).

(2) ABITBOUL. — Ictères post-arsénobenzoliques (*Thèse de Bordeaux*, 1920-21).!

(3) ARNOZAN, PETGES et DAMADE. — ictère mortel post-arsénobenzolique par intoxication (*Soc. franç. de dermat. Réunion provinciale de Bordeaux*, mai 1921).

(4) LAZERAT. — *Thèse Paris 1926*, obs. I).

(5) MILIAN. — *Bul. de la soc. franç. de derm.* 9 décembre 1928, p. 876.

(6) LEREDDE et DROUET. — *Gazette des Hôpitaux*, 1920, n° 405.

(7) QUEYRAT. — *Bul. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris*, 31 juillet 1914.

traitement par le 606, serait aujourd'hui rattachée aux phénomènes biotropiques.

Dans d'autres cas l'intoxication arsénicale est indéniable ; telles sont les observations où l'ictère s'accompagnait d'érythrodermie vésiculo-œdémateuse. Sicard (1) relate l'observation d'un paralytique général ayant reçu la dose de 10 gr. 80 de néo-salvarsan ; il survint « un érythème exfoliant généralisé, un léger subictère, une pigmentation intense du tégument, la chute des poils, de l'albuminurie ». Dans le cas de Kirsch (2) il s'agissait d'une femme de 43 ans traitée pour des syphilides papuleuses qui présenta un ictère grave avec érythrodermie 14 jours après une cure ayant comporté 4, 5 gr. de novar ; la réaction de Wassermann était négative à la fin du traitement. Le malade de Merklen, Pautrier et Wolf (3) était un paralytique général qui, le soir de la 7^e injection, fut pris de vomissements, puis de prurit, d'exanthème et de fièvre ; un ictère survint accompagné d'érythrodermie, de taches purpuriques avec allongement du temps de coagulation, d'albuminurie avec cylindres granuleux et leucocytes dans les urines, enfin phénomènes ataxo-adyamiques et mort. Milian et Solente (4) ont également rapporté un « ictère toxiqué

(1) SICARD. — *Bul. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 décembre 1913.

(2) KIRSCH. — *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1924 n° 32, p. 781,

(3) MERKLEN, PAUTRIER et WOLF. — *Bul. de la soc. franç. de derm.*, 1924 (R. S.), p. 60.

(4) MILIAN et SOLENTÉ. — *Bul. de la soc. franç. de derm.*, 13 mars 1924, p. 128.

du novar » s'accompagnant d'érythrodermie vésiculo-œdémateuse avec éosinophilie.

On remarque dans certaines de ces observations l'existence de *phénomènes hémorragiques et purpuriques*; ces phénomènes peuvent accompagner l'ictère sans qu'il y ait érythrodermie, comme chez un malade de Sicard (1); mais ils sont difficiles à interpréter, pouvant être mis sur le compte soit de l'intoxication arsenicale, soit de l'insuffisance hépatique.

Sicard (2) a justement insisté sur l'aréflexie achilléenne comme signe d'alarme de l'intoxication arsénicale et ces phénomènes de *polynévrite* arsénicale accompagnent certains ictères parathérapeutiques dont ils prouvent l'origine toxique; tel était le cas des malades de Schamberg et Greenbaum (3) et de Ravaut (4).

On voit par ces exemples cliniques que l'existence des ictères parathérapeutiques dus à l'intoxication médicamenteuse est démontrée. Aussi bien cette existence n'est-elle pas contestée. Mais il reste à évaluer la fréquence de ces ictères toxiques.

Or les arguments précédents n'établissent pas que de tels ictères soient fréquents.

Prenons par exemple les arguments étiologiques: si

(1) SICARD. — *Bul. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 17 octobre 1919, p. 839

(2) SICARD. — *Id.*, p. 836.

(3) SCHAMBERG et GREENBAUM. — *The Journ. of the Amer. Méd. Assoc.*, 17 janvier 1925, p. 163.

(4) RAVAUT. — Voir l'observation rapportée p. 121

la recrudescence des ictères para-thérapeutiques depuis l'emploi des arsénobenzènes et en particulier du 914 est un fait incontestable, il ne s'en suit pas nécessairement que l'arsenic soit ictérigène par sa propre toxicité : on peut par exemple aussi bien attribuer l'ictère aux toxines mises en liberté par la lyse des tréponèmes (ictères par bactériolyse, ictères parasito-clasiques); dans cette hypothèse on conçoit que la fréquence de l'ictère soit en rapport avec la puissance et la brutalité d'action de l'agent antisyphilitique employé.

L'existence d'ictères para-thérapeutiques au cours de traitements arsénobenzéniques chez des non syphilitiques est au premier abord un argument impressionnant en faveur de la théorie toxique, mais l'étude des statistiques montre que cet ictère est infiniment moins fréquent chez les non syphilitiques que chez les syphilitiques; chez ces derniers donc l'arsénobenzol n'est pas seul en cause et nous verrons que c'est la conjugaison de la syphilis et d'un traitement spécifique qui est ictérigène.

Les épreuves destinées à déceler l'insuffisance hépatique montrent que les arsénobenzènes retentissent de manière incontestable sur le foie, mais il faut remarquer que ce retentissement est inconstant et, en règle générale, bien minime. Galliot et Gerbay (1) ne trouvent l'épreuve de l'hémoclasie digestive positive que 4 fois sur 17 malades traités. Langevin et Brulé (2) concluent

(1) GALLIOT et GERBAY. — L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans la syphilis récente (*Paris médical*, 5 mars 1921).

(2) LANGEVIN et BRULÉ. — *Bul. et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris*, 17 novembre 1916, p. 1851).

ainsi leur travail : « Si nous comparons les faits ainsi observés aux nombreuses constatations que l'un de nous a pu faire avec Garban dans les maladies les plus diverses, nous sommes amenés à conclure que le salvarsan ne paraît avoir qu'une faible action toxique sur le foie. Tandis qu'une simple affection grippale, que des troubles intestinaux, qu'un simple excès de boisson peuvent suffire à faire apparaître dans les urines les éléments de la bile en quantité notable, des doses élevées de néosalvarsan n'amènent au contraire que de façon inconstante et passagère l'apparition de sels biliaires et d'urobiline dans les urines. Encore convient-il de faire la part de la syphilis en évolution et des troubles antérieurs du foie ».

En effet l'existence de ces troubles ne prouve pas que l'arsenic soit directement en cause ; là encore on peut invoquer les toxines libérées par la lyse des tréponèmes : « il nous semble plutôt, dit Brulé (1), que ces troubles minimes consécutifs à l'injection sont le fait de la bactériolyse ».

Il est donc à présumer que les accidents dus à la toxicité propre du médicament doivent être rares et qu'ils nécessitent pour se produire soit une idiosyncrasie particulière, soit une prédisposition hépatique, consécutive à des lésions antérieures.

Enfin un fait démontre péremptoirement cette rareté, c'est la possibilité, mise en évidence par Milian, de continuer, impunément dans la plupart des cas, le traite-

(1) BRULÉ. — *Recherches récentes sur les ictères*, 1 vol., 1919.

ment arsenical, même en augmentant les doses (1). Il est vrai que cette méthode est dangereuse car l'ictère peut être le signe d'alarme de l'intoxication ; il faut l'abandonner à l'avenir, mais après avoir su reconnaître tout son intérêt doctrinal.

Parmi les ictères parathérapeutiques *l'ictère par intoxication médicamenteuse est donc rare*. Nous ne donnerons pas de chiffre précis pour indiquer sa fréquence ; se baser pour le faire sur les accidents concomitants d'intoxication tels que érythrodermie, purpura, etc., induirait en erreur car, comme nous le verrons plus loin, l'ictère peut être le premier et le seul signe de l'intoxication ; la continuation du traitement arsenical serait donc la seule pierre de touche, mais il faut prohiber cette pratique imprudente (2).

II. — Les ictères d'origine syphilitique pure Leur fréquence

C'est Milian qui s'est surtout fait le défenseur de l'origine syphilitique habituelle des ictères para-thérapeu-

(1) MILIAN. — *Bul. de la soc., franç. derm.*, 13 décembre 1928 p. 880. On peut prétendre que la possibilité de continuer le traitement arsenical sans dommage, dans la majorité des cas, n'est pas une objection ré-
dhibitoire à l'origine toxique ; on peut supposer en effet que l'ictère ait été déclenché par une lésion partielle du foie et qu'il reste suffisamment de parenchyme sain pour supporter la suite du traitement. Ce raisonnement ne nous a pas paru devoir être retenu.

(2) A en juger par les signes concomitants d'intoxication, sur 103 ictères parathérapeutiques, l'origine arsénicale nous a paru devoir être

tiques. Il a distingué des ictères interthérapeutiques (réactions d'Herxheimer) et des ictères post-thérapeutiques (hépato-récidives) ; ce sont surtout ces derniers que nous envisagerons tout d'abord.

Les arguments proposés en faveur de cette théorie sont de divers ordres.

A. — Arguments étiologiques

1. *Epoque de la syphilis où survient l'ictère.* — L'ictère para-thérapeutique peut survenir à toutes les périodes de la syphilis mais avec une fréquence inégale. Tous les auteurs ont remarqué qu'il apparaît surtout chez les syphilitiques secondaires, à la période où la syphilis présente son maximum de virulence. Nous avons vu à notre étude étiologique que la période d'élection était le 7^e mois de la syphilis. Nous avons également constaté que la fréquence de l'ictère atteignait 9,12 % des malades traités à la période de syphilis récente, contre 3,92 % à la période de syphilis ancienne et que parmi les syphilitiques récents l'ictère était plus fréquent chez ceux dont le traitement avait été commencé en période de sérologie positive (9,66 % contre 5,64 %).

2. L'ictère peut s'observer non seulement au cours du traitement arsénical, mais aussi *au cours de traitements bismuthiques ou mercuriels.*

3. *La fréquence des ictères serait inversement propor-*

envisagée 7 fois en raison des phénomènes suivants : érythème et prurit faisant craindre une érythrodermie vésiculo-œdémateuse 3 cas, phénomènes hémorragiques et purpura 3 cas, albuminurie 1 cas.

tionnelle à la proximité du traitement. Milian note sur 17 cas : 5 inter et 12 post-thérapeutiques (1) ; sur 105 cas : 27 inter et 78 post-thérapeutiques (2).

4. L'ictère serait l'apanage des malades ayant reçu un traitement insuffisant.

B. — Arguments cliniques

1. L'examen systématique des urines révèle chez les syphilitiques la fréquence de *rétections biliaires latentes* (Babalian (3) ; l'ictère para-thérapeutique n'est qu'une exagération de ces troubles qui peuvent survenir en dehors de la thérapeutique.

2. La *symptomatologie* de l'ictère para-thérapeutique est identique à celle de l'ictère syphilitique spontané.

3. L'ictère para-thérapeutique serait « usuellement » accompagné de signes de syphilis en activité. A l'appui de cette opinion, Milian rapporte par exemple que sur 11 cas il a trouvé 6 fois d'autres accidents spécifiques et 8 fois un Wassermann positif.

4. L'ictère para-thérapeutique serait l'apanage de syphilis « rebelles et récidivantes », ainsi que le prouveraient les accidents cliniques et la résistance du Wassermann. Dans d'autres cas c'est l'apparition postérieure à l'ictère d'accidents spécifiques qui vient en ré-

(1) MILIAN. — L'ictère dit du salvarsan est un ictère syphilitique (*Bul. de la soc. franç. de dermat.*, 2 juillet 1914).

(2) MILIAN. — *Bul. de la soc. franç. de dermat.*, 13 décembre 1928.

(3) BABALIAN. — Les rétections biliaires latentes dans la syphilis (*Thèse Paris 1921 Bul. de la soc. franç. de dermat.*, décembre 1928).

vélér la nature. Des faits de ce genre existent indiscutablement. Milian en a rapporté plusieurs exemples (1). Nous en avons observé parmi les ictères que nous avons étudiés (2).

C. — Argument thérapeutique

Comme Milian a eu le mérite de le montrer, dans la plupart des cas, la guérison peut être obtenue en continuant le traitement arsenical, et même le malade peut recevoir ultérieurement des doses plus élevées que celles pour lesquelles l'ictère était apparu.

D. — Comparaison avec les neuro-récidives

Les ictères para-thérapeutiques ont des analogies avec les neuro-récidives. Comme les ictères, celle-ci ont été multipliées lors de l'introduction en thérapeutique des

(1) MILIAN. — 3 cas d'ictère au cours du traitement à l'arsénobenzol, (*Bul. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris*, octobre 1919, p. 821).

(2) En voici un exemple : P... Victor, 27 ans, atteint de syphilis secondaire en juillet 1927, reçoit seulement à cette époque 3 injections de novar (0,43, 0,43, 0,60) et 3 de bismuth ; puis il cesse tout traitement jusqu'au 20 janvier 1928 ; il reçoit alors une cure mixte novar-quinby bien tolérée. 8 jours après la dernière injection, le 20 mai 1928, l'ictère apparaît ; il a été précédé de signes d'embarras gastrique avec langue saburrale ; le foie est normal à l'examen physique, la rate est percutable, les réflexes achilléens normaux ; quelques jours après, la fièvre s'allume : 39,2 le 24 mai. Le même jour : Hecht ++++. Traitement : hyposulfite de soude, calomel et extrait hépatique en ingestion. Amélioration rapide. Mais en juillet des syphilides palmo-plantaire apparaissent.

Donc, en résumé : syphilis secondaire, traitement de début insuffisant, apparition d'ictère après une cure. Un Hecht complètement positif et l'apparition ultérieure de syphilides palmo-plantaire semblent démontrer qu'il s'agissait d'hépatorecidence.

arsénobenzènes ; elles surviennent surtout en période secondaire, vers le 6^e mois de la syphilis, quelques semaines ou quelques mois après la fin d'un traitement ; le rôle prédisposant d'une lésion nerveuse antérieure a pu être mis en évidence.

Or dans les neuro-récidives, le traitement spécifique a presque toujours été insuffisant (elles se voyaient surtout au début du 606, alors qu'on espérait juguler la maladie avec quelques injections), la ponction lombaire a montré les réactions méningées habituelles de la syphilis nerveuse et les accidents guérissent par la reprise des injections, à doses prudemment progressives.

Que valent tous ces arguments ?

S'ils laissent à penser que dans certains cas la nature syphilitique de l'ictère parathérapeutique est vraisemblable, ils n'établissent pas, à notre avis, que cette origine soit fréquente ; ils sont en effet passibles de critiques.

Examinons les arguments étiologiques. Remarquons d'abord combien il est peu logique d'admettre qu'une recrudescence des ictères syphilitiques ait coïncidé avec l'introduction en thérapeutique d'agents antisypilitiques, les arsénobenzènes, beaucoup plus actifs que leurs devanciers. Si les ictères parathérapeutiques étaient dus à la syphilis, il n'y aurait pas de raison pour qu'ils soient plus fréquents qu'avant l'ère arsénobenzolique ; or du temps de Fournier la syphilis n'affectait « que très rarement le foie à la période secondaire »

et actuellement les ictères sont fréquents, surtout dans les syphilis secondaires.

Si les statistiques montrent un rapport indiscutable entre la fréquence des ictères parathérapeutiques et le degré de diffusion du tréponème dans l'organisme, ce rapport peut être invoqué soit en faveur de l'origine syphilitique pure de ces ictères, soit en faveur des ictères « par bactériolyse » ; or la conclusion thérapeutique est sensiblement différente dans ces deux hypothèses.

Le fait que l'ictère peut survenir après le bismuth et le mercure prouve seulement que, dans les ictères parathérapeutiques, l'intoxication arsénicale n'est pas seule en cause, mais n'établit pas le rôle de la syphilis ; nous verrons que l'inégale fréquence des ictères arsénicaux et bismuthiques chez des malades comparables doit être interprétée en faveur des ictères « par bactériolyse ».

Quant aux rapports de l'ictère et du traitement, rappelons que, du moins pour les cas qu'il nous a été donné d'étudier, dans 63 cas sur 102 l'ictère est survenu au cours même d'une série médicamenteuse ou dans la semaine qui suivit la dernière injection (p. 40). En outre, pour la plupart des 39 autres cas, on peut admettre que les malades étaient encore sous l'action du traitement lorsque l'ictère apparut car nos malades avaient reçu un traitement mixte comportant outre l'arsénobenzol, un bismuth insoluble en solution huileuse, c'est-à-dire à résorption lente (Quinby). Attribuer les cas que nous avons observés à la syphilis pure obligerait à admettre

que nos malades ont été à la fois arséno et bismutho-résistants dans une proportion qui atteindrait 5 % (63 ictères sur 1312 malades traités) et même 5,8 % en n'envisageant que les syphilis récentes (54 ictères sur 931 malades) ; or une telle hypothèse est en contradiction avec l'efficacité des cures arséno-bismuthiques sur les autres accidents spécifiques, en particulier les accidents cutanéomuqueux.

Si l'ictère apparaît avec prédilection au 7^e mois de la syphilis, nous avons vu (p. 37) que cette échéance était conditionnée plus par le traitement que par la syphilis.

Rappelons que dans la majorité de nos cas le traitement avait été correct (p. 30). Nous avons également rapporté (p. 30) une observation de M. Pinard montrant que les fortes doses ne mettent pas à l'abri de l'ictère et des statistiques de Brodier et de Bodin (p. 31) aboutissant à cette conclusion que « le fait de prolonger les séries d'injections en augmentant la dose totale du médicament par cure fait monter la proportion des ictères ».

L'argument tiré d'une identité entre l'ictère parathérapeutique et l'ictère spontané est sans valeur ; il y a deux types d'ictère syphilitique : l'ictère secondaire qui, comme l'a dit Fournier (1) « n'a aucun caractère spécial. C'est un ictère analogue, identique même à l'ictère le moins spécifique, à la jaunisse la plus vulgaire... comme évolution et comme durée cet ictère, quoi qu'on

(1) FOURNIER. — *Traité de la syphilis*, p. 724.

en ait dit, n'offre rien de spécial » et l'ictère des syphilitiques tertiaires qui, au contraire, s'accompagne habituellement de modifications de volume, de forme, de consistance du foie et offre une évolution prolongée ; or l'ictère parathérapeutique qu'il s'agisse de syphilis récente ou ancienne présente le même aspect, non caractéristique, de l'ictère catarrhal. Comme le remarque Sézary (1), « il est difficile d'admettre chez les anciens syphilitiques l'existence d'un ictère du type catarrhal, ayant la même évolution, s'accompagnant des mêmes signes objectifs hépatiques que chez les malades récemment contaminés ».

Quant à l'opinion que l'ictère parathérapeutique est usuellement accompagné de signes de syphilis en activité, elle n'est pas unanime. Golay (2) sur 32 cas trouve 1 fois seulement des signes de syphilis concomitante et 4 fois le Wassermann franchement positif. Dans les 55 cas de Cl. Simon et Vuillemoz (3), il y eut 3 fois seulement en même temps que l'ictère des accidents cutanéomuqueux. Ravaut (4) trouve 5 fois sur 7 le Wassermann négatif et Sézary 11 fois sur 20. Chez nos malades la réaction de Hecht a été faite 70 fois au cours de l'ictère ; elle a été 36 fois négative (51,4 %) et 34 fois partiellement ou complètement positive (48,5 %) (5).

(1) SÉZARY. — L'ictère parathérapeutique des syphilitiques (*La Pratique médicale française*, septembre 1928, n° 9).

(2) GOLAY. — *Ann. mal. vén.*, janvier 1918).

(3) CL. SIMON et VUILLEMOZ. — *Bul. de la soc. fr. de derm.*, 8 juillet 1920

(4) P. RAVAUT. — *Bul. de la soc. fr. de derm.*, novembre 1928.

(5) Il est intéressant de remarquer que chez ces malades dont le

On voit donc que la coexistence d'accidents spécifiques n'est pas fréquente. Elle n'autorise d'ailleurs, quand elle existe, aucune affirmation sur la nature de l'ictère ; les malades qui présentent des ictères parathérapeutiques sont pour la plupart des syphilitiques de date récente, il n'est pas surprenant que la sérologie soit encore positive chez eux dans une proportion assez forte et toute manifestation survenant chez un syphilitique n'est pas fatalement de nature syphilitique. Par contre il faut en général admettre l'origine syphilitique de l'ictère dans les cas avérés de résistance à la thérapeutique (syphilis rebelle et récidivante, Wassermann irréductible), mais, avec les cures mixtes arséno-bismuthiques régulièrement appliquées, ces faits sont très exceptionnels ; chez la très grande majorité des malades que nous avons étudiés, les accidents cutané-muqueux avaient disparu lorsque l'ictère survint, pour ne plus reparaitre.

L'argument tiré de la thérapeutique n'est pas plus convaincant que les précédents car d'après Ravaut, Lortat-Jacob, Sézary, la guérison peut-être obtenue aussi facilement en s'abstenant de toute thérapeutique active.

En ce qui concerne les neuro-récidives, la part de la syphilis est manifeste, mais il ne faut pas oublier que les injections d'arsénobenzènes, dans certaines condi-

Hecht a été fait au moment de l'ictère, la proportion des sérums positifs atteignait 36 0/0 chez les malades traités correctement et 62 0/0 chez ceux dont le traitement avait été incorrect (séries trop espacées, injections irrégulières).

tions, contribuent à la genèse des accidents nerveux tardifs et Ravaut employait déjà en 1912 à propos de ces accidents le mot de « conflit thérapeutique ». Nous reviendrons plus loin sur ces faits. D'autre part la comparaison avec les neuro-récidives n'est légitime que pour quelques cas d'ictères parathérapeutiques, survenant dans les mêmes conditions que survenaient les neuro-récidives, c'est-à-dire chez des malades insuffisamment traités et un temps assez long après le traitement. En effet les neuro-récidives étaient fréquentes lorsqu'on croyait qu'un petit nombre d'injections de 606 suffisait à guérir la syphilis ; elles ont à peu près complètement disparu depuis que la thérapeutique antisyphilitique est bien réglée. Si les ictères parathérapeutiques étaient vraiment des hépato-récidives ils auraient dû, également, devenir rares ; or ils se sont, au contraire, multipliés, même chez des malades régulièrement traités. S'il s'agissait d'accidents de nature syphilitique on s'expliquerait mal pourquoi les récurrences ne frapperaient plus que le foie.

Pour les multiples raisons que nous venons d'exposer, nous pensons que, parmi les ictères parathérapeutiques, *l'ictère d'origine syphilitique pure (ictère par hépatite syphilitique, hépato-récidive) est rare*, comme est rare l'ictère syphilitique survenant spontanément chez les malades non traités. Il ne peut être admis que chez quelques malades insuffisamment traités ou arsénorésistants. Indiquer sa fréquence par un chiffre précis est illusoire car, même s'il existe des signes concomi-

mitants de syphilis en activité, il n'existe aucun criterium clinique, biologique ou thérapeutique permettant d'affirmer de manière absolue la nature spécifique d'un ictère para-thérapeutique. Disons seulement que parmi les 102 ictères que nous avons étudiés, l'origine syphilitique nous a paru devoir être envisagée chez 5 malades (1).

Restent les ictères par réaction de *Herxheimer* dont nous n'avons pas encore parlé. Rappelons que le fait décrit par *Herxheimer* est bien déterminé : il s'agissait d'une exacerbation des phénomènes cutanés, sorte de réac-

(1) Voici l'observation résumée de ces cas :

Ti... Christian ; syphilis secondaire ; traitement commencé le 26 octobre 1925 ; 1^{re} série (5,25 gr. de novar, 10 quinby) irrégulière ; l'ictère apparaît au cours de la 2^e série, après la 2^e injection (0,45, 5 mois après le début du traitement ; les accidents secondaires persistent, Hecht complètement positif.

Pr... Victor ; malade insuffisamment traité, qui présente des syphilides papuleuses peu après l'apparition de l'ictère (observation rapportée p 68).

Lo... Roger, 26 ans ; syphilis secondaire ; traitement commencé le 14 avril 1927 ; traitement irrégulier ; l'ictère survient le 8 mars 1928, 11 mois après le début du traitement, au cours d'une 4^e série, après la 7^e injection de la série. Hecht ++. Rechute de l'ictère en avril 1928 au cours d'un traitement par le quinby seul ; reprise du novar, guérison et négativation du Hecht.

Ma... Paul, 24 ans ; chancre en décembre 1926, Hecht ++ ; traitement commencé le 26 février 1927 ; 1^{re} série (5 gr 85 novar, 10 quinby) sans incident ; 2^e série insuffisante, limitée à 5 injections de novar (2,25) et 5 quinby. Apparition de l'ictère le 27 août 1927, 2 mois après la dernière injection, le 6^e mois après le début du traitement, Hecht ++ au moment de l'ictère.

Co... Auguste, 31 ans ; chancre et Hecht positif en 1921, 3 ans de traitement. Revient consulter 4 ans après la dernière injection pour ictère avec Hecht ++.

tion focale, s'observant 24 heures après une injection, exclusivement après la première injection, et cette réaction ne s'observait qu'au cours des syphilis généralisées de la période secondaire. Depuis, la réaction d'Herxheimer a englobé d'autres troubles ; récemment encore Milian (1) décrivait des réactions thermiques par « conflit thérapeutique » qu'il assimilait à la réaction d'Herxheimer. La nature intime du phénomène est d'ailleurs restée obscure. En ce qui concerne les réactions viscérales, et en particulier les ictères para-thérapeutiques, certains peuvent être rattachés à la réaction d'Herxheimer ; mais cela n'est légitime que pour les ictères précoces survenant dès les premières injections, chez des malades au début du traitement. Parmi les malades que nous avons étudiés, le tableau de la p. 38 montre qu'il existe un petit nombre d'ictères dès le 1^{er} mois du traitement, puis l'ictère disparaît pour réapparaître au 4^e mois ; chez les 2 malades de ce petit groupe d'ictères précoces, il n'y avait pas de signes d'intoxication arsenicale et la réaction d'Herxheimer pouvait être admise ; on voit donc que là encore il s'agit d'accidents assez rares.

En résumé, dans l'état actuel de la thérapeutique antisyphilitique, la nature syphilitique des ictères para-thérapeutiques ne peut-être retenue que chez un

(1) MILIAN. — Les conflits thérapeutiques dans les traitements antisyphilitiques (*Soc. méd. des Hôp.*, 17 février 1928).

nombre minime de malades rentrant dans une des catégories suivantes ;

Réaction de Herxheimer ;

Résistance à la thérapeutique ;

Malades ayant reçu un traitement insuffisant, irrégulier ou précocement interrompu.

III. — Les ictères d'origine mixte

(ictères parasito-toxiques,

ictères parasito-clasiques)

Nous avons vu dans les paragraphes précédents que, parmi les ictères para-thérapeutiques des syphilitiques, il existe indubitablement des ictères toxiques et des ictères syphilitiques, mais que les uns et les autres sont rares. Etudier les observations en vue de répartir les ictères para-thérapeutiques dans l'une ou l'autre de ces catégories montre vite que seul un petit nombre de cas peut à bon droit être attribué au médicament ou à la spécificité et la majorité des ictères reste inclassée (1).

A vrai dire cette rareté des ictères médicamenteux et des ictères syphilitiques, parmi les ictères para-thérapeutiques, n'est pas pour surprendre. En effet l'ictère para-thérapeutique chez les non syphilitiques traités par les arsenobenzènes n'atteint qu'un faible pourcentage (1,75 % dans notre statistique), ce qui établit que les

(1) De même, nous verrons plus loin que l'ictère biotrope semble également assez rare.

arsénobenzènes ne sont par eux-mêmes que faiblement ictérigènes. D'autre part l'ictère syphilitique en dehors du traitement arsénobenzénique est rare comme on pouvait s'en rendre compte avant 1910 et comme le montre encore actuellement le faible pourcentage des ictères chez les nombreux syphilitiques secondaires venant à nos consultations de dispensaire sans avoir encore été soumis au traitement.

Par contre chez les *syphilitiques traités* l'ictère est fréquent ; c'est donc dans la conjugaison des deux éléments, dans l'association d'une syphilis et d'un traitement spécifique, qu'il faut chercher le facteur ictérigène.

Ce qui se passe au niveau du système nerveux peut nous éclairer. Rayaut en effet a montré par la ponction lombaire l'existence de réactions méningées consécutives aux injections de 606. Il a montré par de nombreux exemples cliniques (1) que « dans plusieurs cas ces réactions n'existaient pas avant les injections ou si elles existaient elles ont été fortement augmentées par les injections » (2), que ces réactions étaient plus nom-

(1) On trouvera sur ces faits des tableaux et des tracés démonstratifs dans les articles suivants : P. RAVAUT et CAIN, Accidents et contre indications du 606 (*Jour. méd. franç.*, 15 octobre 1911). P. RAVAUT, Les réactions nerveuses tardives observées chez certains syphilitiques traités par le salvarsan et la méningo-vascularite syphilitique (*Presse médicale* 2 mars 1912, n° 18). P. RAVAUT et SCHEIKEVITCH — Nouveau procédé d'injection du néosalvarsan (*Ann. de dermatologie*, avril 1913, p. 226). P. RAVAUT — Syphilis, paludisme, amibiase, 3^e édition 1927.

° (2) En voici des exemples (d'après *La Presse médicale*, 2 mars 1912) :
Obs. 11, syphilis âgée de 3 mois, papules. Avant le traitement : réac-

breuses et plus fortes chez les malades ayant reçu de fortes doses de 606. Le rôle du 606 dans ces réactions est mis en évidence par la comparaison des réactions cytologiques chez les malades traités par l'arsénobenzol et chez ceux n'en ayant pas reçu : chez les premiers Ravaut a trouvé 84,8 % de réactions nettes alors qu'il n'en avait trouvé que 63 % chez des syphilitiques secondaires non traités. « Ce qui prouve, ajoute-t-il, qu'un traitement trop violent provoque l'éclosion de ces accidents, c'est qu'ils sont beaucoup plus rares depuis que l'on espace d'au moins 8 jours chaque injection et que l'on ne fait plus les traitements intensifs à grosses doses rapprochées et progressives ».

Il a conclu que ces réactions étaient « le résultat d'un

tion cellulaire du liquide céphalo-rachidien négative. Traitement : 1 gr. 10 de 606 en 4 fois, 12 intraveineuses de cyanure de mercure. Après le traitement : céphalée, vertiges ; ponction lombaire 1 mois après la dernière injection : tension rachidienne très forte, réaction des albumines légèrement augmentée, réaction cellulaire moyenne, W négatif, recherche de l'As négative

Obs. 29. Syphilis âgée de 3 mois, roséole papuleuse. Traitement : 1 gr. 80 de 606 en 4 fois, 15 intraveineuses de cy-Hg. Après le traitement : céphalée, vertiges, névrite optique ; ponction lombaire 3 mois après la dernière injection : tension rachidienne très forte, réaction des albumines très augmentée, réaction cellulaire forte, W positif, traces nettes d'As. dans le l. c. r.

Obs 30 Syphilis âgée de 7 mois, papules. Avant le traitement Réaction cellulaire du l. c. r. moyenne. Traitement 2 gr. 40 de 606 en 4 fois + huile grise. Ponction lombaire 1 mois après la dernière injection ; tension rachidienne forte, réaction des albumines augmentée, réaction cellulaire forte.

Obs. 32. Syphilis âgée de 48 mois, plaque bouche. Avant le traitement, réaction cellulaire du l. c. r. moyenne. Traitement 2 gr. 70 de 606 en 7 fois. Ponction lombaire 3 mois après la dernière injection : réaction des albumines très augmentée, réaction cellulaire forte. W positif.

conflit, d'une combinaison qui se fait au niveau des méninges entre le spirochète qui les parasite et l'arsenic ». Il a admis enfin que les injections à doses excessives déterminaient des réactions trop vives d'inflammation et d'œdème jouant le rôle de véritables barrières histologiques et provoquant l'enkystement de parasites susceptibles de reprendre ultérieurement leur virulence ; ainsi pouvaient s'expliquer les accidents tardifs survenant quelques semaines ou quelques mois après le traitement. Avec Bayet et Desneux, il a admis une explication analogue pour les récidives chancrifomes (1).

De même qu'il existe des réactions méningées consécutives aux injections, il est vraisemblable que, à la suite d'un traitement spécifique actif, il se produit au niveau du foie des phénomènes comparables dont l'ictère est la manifestation.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ces sortes de réactions focales, ces phénomènes de « conflit thérapeutique », pour employer un terme devenu à la mode mais dont l'imprécision laisse deviner combien l'interprétation des faits est difficile.

L'hypothèse d'une activation des tréponèmes sous l'influence d'un traitement à son début ne peut expliquer que les cas d'ictères survenant dès les premières injections (ictères par réaction d'Herxheimer).

(1) P. RAVAUT. — Récidives et réinfections après traitement de la syphilis récente par le salvarsan (*Presse médicale*, 13 septembre 1913, n° 75).

Pour certains auteurs tels que Scott et Pearson (1), le foie des syphilitiques présente pour les médicaments une résistance moindre qu'un foie normal; les rétentions biliaires si fréquentes chez les syphilitiques témoignent en effet d'une insuffisance hépatique légère qui serait exagérée par les injections. L'atteinte syphilitique de la cellule hépatique serait donc la lésion primordiale et l'action toxique surajoutée du médicament (en particulier de l'arsenic) déclencherait l'ictère. « La plupart des ictères post-arsénicaux, dit Bonnin (2), sont en effet dus à l'association, syphilis-traitement novarsénobenzolique, mais de nature foncièrement syphilitique ». La syphilis préparerait le terrain et l'arsenic achèverait le blocage hépatique, surtout s'il ajoute un facteur prédisposant tel que alcoolisme, lithiase, etc. De tels ictères mériteraient le nom de *parasito-toxiques* (Ravaut). Cependant la possibilité de continuer sans dommage, dans la majorité des cas, le traitement arsenical est une objection très forte à cette conception.

On peut aussi renverser l'ordre d'intervention des deux facteurs étiologiques (syphilis d'une part, traitement de l'autre) et admettre que le foie diminué dans sa résistance par la nocivité du médicament (arsenic), soit ainsi prédisposé à une hépatite syphilitique qui ne serait pas survenue sans le traitement. Mais les arguments que nous avons invoqués contre l'origine syphilitique

(1) SCOTT et PEARSON. — Ictère et réaction d'Herxheimer (*Amer. Journ. of syphilis*, octobre 1919).

(2) BONNIN. — Les ictères de la syphilis acquise (*Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, n° 17, 26 avril 1925, p. 259).

pure des ictères parathérapeutiques se retrouvent ici (apparition fréquente de l'ictère au cours même du traitement, Wassermann souvent négatif, guérison spontanée).

Il nous paraît plus satisfaisant d'admettre l'hypothèse, déjà proposée par Ehrlich pour les accidents nerveux et défendue par de nombreux auteurs, qui attribue l'ictère aux endotoxines libérées par la lyse des tréponèmes consécutive au traitement : ictères par bactériolyse, ictères syphilo-toxiniques (Veillet), ictères parasito-clasiques (Ravaut). Cette théorie est celle qui s'accorde le mieux avec les notions étiologiques que nous avons précédemment exposées :

1° Elle s'accorde avec les variations de fréquence de l'ictère selon l'âge de la syphilis : on conçoit en effet que la bactériolyse soit d'autant plus importante que l'on se trouve en période de septicémie plus intense ; ainsi s'explique la plus grande fréquence de l'ictère dans les syphilis récentes et, parmi les syphilis récentes, la plus grande fréquence lorsque le traitement est commencé en période de sérologie positive (p. 36) ;

2° Elle explique d'autre part ce fait, apparemment en contradiction avec le précédent, que l'ictère parathérapeutique soit plus fréquent depuis l'emploi d'agents antisypilitiques plus puissants, c'est-à-dire depuis l'emploi des arsénobenzènes. Elle explique également que l'ictère puisse être déclenché par n'importe quel agent anti-syphilitique, et que la fréquence de l'ictère soit proportionnelle à l'activité du produit employé (p. 26) ; en rangeant ces produits par ordre d'influence ictérigène

décroissante on trouve en effet : arsenic puis bismuth, puis mercure, comme si on les rangeait par ordre d'activité décroissante ;

3° Elle explique qu'un grand nombre d'ictères parathérapeutiques surviennent soit au cours d'une série médicamenteuse, même correcte, soit peu de jours après la fin d'une série (p. 40) ;

4° Si on admet que cette théorie s'applique à la majorité des ictères parathérapeutiques il n'est pas surprenant de voir si souvent l'ictère apparaître alors que les accidents cutanéomuqueux disparaissent, fait inconciliable avec hypothèse d'une origine syphilitique de l'ictère ; il n'est pas surprenant davantage que les signes concomitants d'intoxication arsenicale soient si rares, fait inconciliable avec l'hypothèse d'une origine médicamenteuse pure ;

5° Enfin cette hypothèse est compatible avec la possibilité habituelle de continuer le traitement sans aboutir à l'intoxication arsenicale (érythrodermie vésiculo œdémateuse, purpura, etc.).

La théorie bactériolytique paraît pouvoir s'appliquer aux ictères même tardifs puisque on sait aujourd'hui que la destruction des germes est lente, se faisant en 3 stades : diminution de la virulence, immobilisation puis lyse (Moolgaard).

Nous croyons donc que c'est à cette pathogénie que doivent être rattachés les ictères parathérapeutiques qui ne font pas la preuve de leur origine soit syphilitique, soit toxique, soit biotrope, c'est-à-dire la majorité de ces ictères.

IV. — Les ictères infectieux par biotropisme

La difficulté de classer les ictères para-thérapeutiques soit dans le cadre des ictères syphilitiques soit dans celui des ictères arsénicaux et la similitude d'aspect avec l'ictère catarrhal vulgaire ont amené à se demander si les ictères para-thérapeutiques n'étaient pas de simples ictères infectieux.

Remarquons qu'il ne pourrait s'agir d'une simple coïncidence. Golay (1) rapporte, par exemple, que parmi les malades de sa consultation, « sur 114 malades traités par l'arsenic, 32 ont été atteints d'ictère à une époque plus ou moins tardive, alors que sur 170 malades traités à la même époque pour des affections non syphilitiques, pas un seul n'a eu la jaunisse ». Le rapport entre le traitement arsenical et l'ictère est bien établi.

Milian (2) a émis le premier l'hypothèse que l'arsenic pouvait avoir une action favorisante sur l'éclosion d'infections diverses et en particulier des ictères. Cette hypothèse s'est imposée à l'attention des observateurs depuis que sont mieux connus les phénomènes biotropiques : stomatite fuso-spirillaire du mercure ou du bismuth, furonculose provoquée par le novar et surtout érythèmes dits du 9^e jour. Brodier (3), Ruge (4), Séza-

(1) GOLAY. — *Ann. des mal. vén.*, 1918, p. 11.

(2) MILIAN. — *Bul. de la soc. franç. de dermat.*, 2 juillet 1914.

(3) BRODIER. — *Ann. des mal. vén.*, août 1920.

(4) RUGE. — *Archiv. für dermat. und syph.*, 1926, t. CXLIX, p. 213.
Urologie and cutaneous review, vol. XXXII, n° 9, septembre 1928, p. 579.

ry (1) attribuent à cette pathogénie la majorité des ictères parathérapeutiques (2).

Parmi les arguments étiologiques, il faut citer la recrudescence saisonnière au printemps et à l'automne (p. 44), comparable à celle des ictères infectieux, et l'impresionnante statistique de Ruge, portant sur 2058 cas d'ictères, montrant un parallélisme de fréquence entre les ictères du type catarrhal vulgaire et les ictères salvasaniques; mais il se pourrait qu'un même facteur favorisant (alimentaire par exemple) ait provoqué ce parallélisme.

Au point de vue clinique, il est des cas qui font immédiatement penser à une origine infectieuse: tel est celui de Queyrat (3) où l'ictère survint au 9^e jour après une injection de 606, fut accompagné de température élevée, de douleurs articulaires, et d'une éruption morbilliforme et scarlatiniforme; mais de tels faits sont rares. Milian rattache aux ictères biotropiques les ictères parathérapeutiques présentant un début fébrile et des signes d'embarras gastro-intestinal, en particulier une langue saburrale. En réalité la clinique ne permet pas de se rendre compte de la fréquence de ces ictères infectieux car un

(1) JEANSELME et SÉZARY. — *Précis de syphiligraphie et des maladies vénériennes*, 1 vol. 1925. — SÉZARY, *la pratique médicale française*, septembre 1928.

(2) Rappelons pour mémoire que certains auteurs conciliant les théories toxiques et infectieuses ont attribué l'ictère à la toxi-infection secondaire à une gastro-entérite arsénicale. Mais ceci s'accorde mal avec le fait que les ictères parathérapeutiques sont des ictères par hépatite et non par angiocholite.

(3) QUEYRAT. — *Bul. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris*, 31 juillet 1914.

ictère catarrhal vulgaire peut très bien survenir sans fièvre et avec une langue propre (1) : d'autre part la fièvre peut n'être qu'une simple manifestation de la réaction d'Herxheimer ; quant aux vomissements et à la diarrhée, ce sont des signes d'intoxication arsénicale, même quand l'arsenic est administré par voie parentérale.

La guérison spontanée des ictères para-thérapeutiques après cessation du traitement ne prouve pas leur origine infectieuse ; elle peut notamment être invoquée par les partisans de l'origine toxique et n'est pas complètement incompatible avec une origine syphilitique.

Bactériologiquement l'origine infectieuse des ictères para-thérapeutiques ne peut être prouvée car nous ignorons le virus de l'ictère infectieux bénin (ictère catarrhal vulgaire) et celui de la plupart des ictères graves.

A vrai dire, la théorie de l'origine biotrope des ictères para-thérapeutiques repose surtout sur une « impression » de ses promoteurs et sur un fait d'ordre négatif : l'impossibilité de trouver dans la syphilis seule ou dans l'intoxication médicamenteuse une explication satisfaisante de ces ictères.

Par contre elle se heurte à quelques objections :

1^o Elle n'explique pas que les ictères post-arsénobenzoliques soient plus fréquents chez les syphilitiques que chez les non syphilitiques ; le virus ictérigène devrait être activé par l'arsenic aussi bien dans le deuxième cas que dans le premier.

(1) M. GARNIER a récemment insisté sur ces faits (*Presse médicale* 27 février 1929) : l'embarras gastrique ne précède pas toujours l'ictère dit catarrhal qui est en réalité un ictère infectieux bénin.

2° Elle n'explique pas davantage les variations de fréquence de l'ictère para-thérapeutique des syphilitiques selon l'âge de la syphilis, variations sur lesquelles nous avons déjà insisté à plusieurs reprises (p. 35).

3° Il est difficile d'admettre que le « microbisme latent » ictérigène soit réveillé par le médicament à des époques aussi variables : tantôt dès la première injection, tantôt plusieurs mois après la dernière, avec tous les intermédiaires possibles ; les variations du temps d'incubation qu'il faudrait attribuer à cette infection supposée ne sont pas dans les habitudes des maladies infectieuses connues ; à ces variations on peut en particulier opposer la fixité d'incubation des érythèmes biotropiques : c'est cette fixité qui leur a précisément valu leur nom d'érythèmes « du 9^e jour ».

En résumé, les ictères biotropiques paraissent bien exister réellement, mais, dans l'état actuel de la science, en l'absence de tout critérium clinique, biologique ou bactériologique permettant d'affirmer l'origine infectieuse d'un ictère parathérapeutique et de rejeter avec certitude l'origine toxique ou syphilitique, nous pensons, avec Milian, que ces ictères para-thérapeutiques d'origine biotrope ne sont pas fréquents (1).

(1) Rappelons que certaines lithiases biliaires révélées ou réveillées par le traitement ont été rattachées par Milian aux phénomènes biotropiques et que certains ictères para thérapeutiques relèveraient de cette pathogénie. Ravaut a également constaté que « les traitements arsénicaux, surtout par voie buccale, réveillent volontiers cholécystites ou lithiase ».

Il y aurait de même à l'origine de certains ictères un paludisme réveillé par le 914.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

Une première question qui se pose est de savoir si l'ictère para-thérapeutique est un ictère d'origine sanguine ou hépatique. Malgré l'action hémolysante de l'arsénobenzol invoquée par quelques auteurs, l'ictère hémolytique est ici exceptionnel autant que permettent d'en juger les méthodes actuelles d'exploration de la résistance globulaire (1). Comme Lévy-Bing (2) l'a montré un des premiers on trouve habituellement dans l'ictère de l'arsénobenzol une augmentation de la résistance globulaire et une absence d'hémolysines dans le sérum.

Il ne s'agit pas non plus d'obstruction des voies biliaires comme le prouve l'inconstance de la décolora-

(1) Cette restriction est utile car il semble qu'à la base de tout ictère en général il y ait non seulement un trouble de la fonction hépatique mais une hémolyse exagérée, d'origine peut-être splénique, même quand les globules rouges ne témoignent pas de fragilité anormale vis-à-vis des solutions hypotoniques.

(2) LÉVY-BING et DUREUX. — *Ann. des mal. vén.*, janvier 1912, p. 40.

tion des matières et surtout la possibilité de rétentions biliaires dissociées (Langevin et Brulé) (1).

Il s'agit donc d'un *ictère hépatique* : l'ictère est dû à une lésion de la cellule hépatique elle-même, celle-ci étant touchée dans son rôle d'« excrétion biliaire », selon la conception de Brulé.

La première description d'ensemble des ictères hépatiques fut donné par Millian (2). Il distinguait deux formes cliniques : un subictère, urobilinurique, et un ictère vrai. Ce dernier présentait une évolution assez spéciale : phase d'incubation préictérique, caractérisée par de la fièvre, des vomissements et des signes d'intoxication arsenicale ; apparition vers le 4^e jour d'un visage congestionné et le 6^e jour d'un ictère analogue à l'ictère catarrhal.

Golay (3) en 1918 insista sur la date d'apparition des ictères para-thérapeutiques : il distingua l'ictère *précoc*, immédiat, qui est la forme la plus atténuée (ce n'est seulement qu'un subictère), et l'ictère *tardif*, survenant quelques jours, quelques semaines ou même plusieurs mois « après le traitement ». Ce dernier se présente comme le précédent sous l'aspect d'un ictère catarrhal vulgaire et n'en diffère que par son intensité plus marquée. Il est habituellement bénin. Golay en étudie 4 variétés toutes précédées de signes généraux identiques

(1) LANGERIN et BRULÉ. — *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 novembre 1916.

(2) MILLIAN — L'ictère du salvarsan (*Ann. des mal. vén.*, octobre 1911, p 728).

(3) GOLAY. — *Ann. mal. vén.*, janvier 1918.

(nausées, vomissements, anorexie, pesanteur épigastrique, syndrome d'embarras gastrique) : 1° un subictère, 2° un ictère du type catarrhal ordinaire, 3° l'ictère tardif compliqué d'angiocholite, caractérisé par l'apparition au bout de quelques jours d'une fièvre à grandes oscillations, 4° l'ictère grave tardif. Golay attribua tous les ictères para-thérapeutiques à l'intoxication arsenicale.

Chevalier et Paillard classent également les ictères para-thérapeutiques en ictères précoces et en ictères tardifs. Parmi les précoces, ils distinguent : l'ictère de la crise nitritoïde (où l'ictère n'est qu'un détail peu important du tableau clinique) et l'ictère évoluant comme une entité morbide, qui survient après les 2 ou 3 premières injections. Ils signalent l'ictère à répétition. Au point de vue clinique ils décrivent 2 types : l'ictère banal et l'ictère grave. Ils signalent une forme particulière où l'ictère est précédé d'une phase prodromique prolongée de 1 à 3 semaines avec asthénie et courbatures musculaires permanentes, puis douleurs articulaires : ces symptômes s'expliquent par des analyses chimiques montrant une affinité élective de l'arsenic pour le tissu musculaire (1). Parmi les ictères graves ils distinguent celui de la crise nitritoïde et l'ictère grave proprement dit.

Mais bientôt il apparut qu'une théorie unique ne pouvait expliquer tous les cas et les auteurs, admettant

(1) Parmi les 103 ictères que nous avons étudiés, l'un d'eux, Ba... Henri, a présenté ce tableau clinique

plusieurs pathogénies cherchent si l'on pouvait conclure de la clinique à la pathogénie.

Haguenau et Kudelski (1) adoptant la division précédente en ictères précoces et tardifs, attribuent les premiers à la syphilis, les secondes à l'arsenic.

C'est dans les publications de Milian que l'on trouve le plus bel effort de discrimination clinique des ictères para-thérapeutiques. Il décrit 3 grands groupes : ictères syphilitiques, ictères toxiques, ictères biotropiques ; il admet la possibilité de les distinguer en clinique et par suite de leur appliquer une thérapeutique rationnelle.

C'est également la date d'apparition de l'ictère qu'il prend comme base essentielle de classification : il distingue en effet les ictères interthérapeutiques et les ictères post-thérapeutiques et il attache à cette distinction une importance capitale pour le diagnostic pathogénique et le traitement (2).

Les ictères post-thérapeutiques sont, d'après Milian, des hépatorécidives : « la syphilis est constamment en cause, en tous cas jamais la toxicité (3), » « pour ceux-là il n'y a aucune hésitation thérapeutique... un nouveau traitement par le 914 guérit d'habitude rapidement l'ictère ». Cet ictère syphilitique aurait d'ailleurs une symptomatologie propre : c'est, dit Milian, « un ictère

(1) HAGUENAU ET KUDELSKI — Des ictères observés au cours du traitement par les arsénicaux organiques (*Gazette des Hôpitaux*, 14 février 1920, p. 245).

(2) MILIAN — *Revue française de dermatologie*, 1925.

(3) MILIAN. — *Bull. de la soc. franç. de dermat.*, décembre 1928.

isolé... A part quelques petits troubles digestifs du début d'ailleurs souvent absents, le tractus gastro-intestinal est indemne et en particulier la *langue est humide et rose*, absolument dépourvue d'état saburral. La rate est souvent augmentée de volume. La *température* est nulle ou, quand elle existe elle reste en plateau à 38 ou 38.2, chiffre de la fièvre syphilitique secondaire. Elle est fréquemment accompagnée d'un retour offensif d'accidents syphilitiques, particulièrement de la *céphalée* dont le caractère vespéral ou nocturne permet d'écarter la céphalée infectieuse, et de retour offensif de la réaction de Wassermann ».

Pour les ictères interthérapeutiques, l'embarras est plus grand car il peut s'agir d'ictère soit par réaction d'Herxheimer, soit toxique, soit biotrope.

L'ictère par réaction d'Herxheimer serait caractérisé par les accidents fébriles consécutifs aux injections et par une réaction hépatique avec douleur au creux épigastrique, anorexie, vomissement.

L'ictère toxique serait toujours accompagné de signes d'intoxication arsenicale.

Enfin « il ne me paraît pas insurmontable, dit Miliard, de faire le diagnostic d'ictère catarrhal, soit infectieux ; le début fébrile, la courbe de température, l'embarras gastro-intestinal (vomissements, diarrhée), la langue saburrale révèlent l'origine de ces ictères ». A ces ictères biotropiques il rattache les cas de lithiasé ou de paludisme réveillés par l'arsenic.

Il faut encore signaler les coïncidences possibles ;

tel sont les cas de Garnier et Reilly (1), de Milian (2).

En résumé les auteurs ont cherché à définir pour chaque type pathogénique un aspect clinique en se basant sur 2 critères :

1° La date d'apparition de l'ictère par rapport au traitement ;

2° Les signes concomitants soit d'intoxication, soit de syphilis, soit d'infection (3).

Que valent en réalité les classifications ainsi établies ? quelle confiance peut-on leur accorder pour

(1) GARNIER et REILLY. — Spirochétose ictérigène chez une syphilitique secondaire (*Soc. méd. des Hôp.*, 27 juillet 1917).

(2) MILIAN. — Ictère grave mortel par septicémie streptococcique consécutif à un noma provoqué par l'extirpation de plusieurs dents au cours d'un traitement arsenical. Réunion provinciale de Bordeaux, 17 mai 1921. Voir également *Bul. de la soc. franç. de derm.*, 1928, p. 876.

(3) Nous n'insisterons pas sur les caractères du syndrome de rétention biliaire, car leur valeur pratique est minime.

Tous les degrés de rétention biliaire peuvent s'observer au cours des ictères para-thérapeutiques, depuis les rétentions biliaires minimales et latentes qu'ont mises en évidence les recherches de Queyrat, Babaljan, rétentions parfois dissociées (Langevin et Brulé), jusqu'au syndrome d'ictère grave, avec tous les intermédiaires possibles. Mais, comme l'a fait remarquer Brulé, l'origine toxique ou infectieuse ne donne pas de caractère particulier au syndrome de rétention biliaire, qui ne peut donc servir de base à une classification des ictères para-thérapeutiques ni à leur diagnostic pathogénique. En particulier l'intensité de la rétention biliaire ne donne aucun renseignement, l'étude des observations montrant que l'ictère toxique peut être soit un subictère, soit un ictère intense. La décoloration des matières est inconstante, quelle que soit l'origine de l'ictère parathérapeutique, car il ne s'agit dans aucun cas d'ictère par obstruction des voies biliaires. Une légère tuméfaction du foie peut s'observer dans l'ictère infectieux comme dans l'ictère syphilitique ; celle de la rate a une certaine valeur en faveur de la syphilis. Enfin le syndrome d'ictère grave peut appar-

guider la thérapeutique ? Tel est le problème qui se pose.

Nous examinerons successivement la valeur de chacun des critères qui ont été invoqués :

1° La date d'apparition de l'ictère par rapport au traitement peut-elle servir de base au diagnostic pathogénique ?

Il suffit de passer en revue les diverses interprétations qui en ont été données pour en douter.

Golay (1) considère l'ictère précoce comme toxique sans aucun doute, pour l'ictère tardif, après discussion, il conclut qu'il est également d'origine toxique.

Sicard et ses élèves (2), Abitboul (3) interprètent les faits différemment : les ictères précoces sont, disent-ils, « presque toujours syphilitiques » car ils surviennent au cours d'une syphilis en pleine activité et la dose d'arsenic reçue est encore minime ; aussi doit-on poursuivre le traitement antisypilitique. Les ictères tardifs au contraire sont, d'après ces auteurs, « toujours de nature toxique » et ici l'indication est formelle : il faut supprimer l'arsenic.

Avec Milian l'interprétation est tout opposée : les

tenir soit à l'intoxication arsenicale, soit à la syphilis (bien que la preuve n'ait jamais pu en être donnée par la présence du tréponème dans le foie), soit à des infections diverses.

(1) GOLAY. — *Ann des mal vén*, janvier 1918

(2) HAGUENAU et KUDELSKI — *Gazette des Hôpitaux*, 14 février 1920, p. 245.

(3) ABITBOUL. — *Thèse de Bordeaux*, 1920-21.

ictères précoces ou interthérapeutiques sont dus soit à une réaction d'Herxheimer soit à une intoxication médicamenteuse et commandent la prudence. Les ictères tardifs ou post-thérapeutiques sont au contraire des hépato-récidives et on peut continuer le traitement arsénobenzolique. Masson admet également que « l'ictère tardif n'est en aucun cas un ictère toxique » (1).

Ces divergences suffisent à montrer la fragilité d'un tel critère. Examinons l'interprétation de Milian, qui semble la plus logique et voyons si elle est confirmée par l'étude des faits.

D'après cette conception l'ictère tardif ou post-thérapeutique serait toujours une hépato-récidive, car il est inadmissible, selon Milian, que le poison agisse « à retardement ». La question est d'importance car si on nie l'existence des ictères toxiques tardifs et qu'on les attribue à l'hépatite-récidive, il est indiqué de reprendre un traitement arsénobenzolique à forte dose. Nous estimons que cette pratique est dangereuse ; l'existence d'ictères post-thérapeutiques d'origine toxique paraît en effet nettement établie d'après des arguments d'ordre toxicologique, anatomique et clinique.

L'élimination de l'arsenic après injection de 606 ou de 914 n'est pas en effet aussi rapide que le laisserait supposer la solubilité de ces produits. Les analyses montrent que le foie retient encore de l'arsenic anor-

(1) Masson. — Pathogénie clinique et expérimentale des ictères dits post-arsénobenzoliques. (Thèse Strasbourg, 1925).

mal plusieurs semaines ou plusieurs mois après les injections.

Burnaschew (1) constate la présence d'arsenic 3 semaines après des injections intraveineuses de salvarsan. D'après Ullmann (2), après une injection veineuse de salvarsan on constate un dépôt considérable d'arsenic dans le foie ; ce dépôt peut être décelé un mois et plus après une injection unique ; en répétant les injections à intervalles rapprochés, tous les 3 jours par exemple, le dépôt augmente après chaque injection. Cette accumulation du toxique est importante à retenir pour expliquer certains ictères tardifs. C'est ainsi que Ritter (3) trouve de l'arsenic plus de 100 jours après 3 injections de salvarsan alors qu'il n'en constate plus le 40^e jour après une injection unique. Dreyfus (4) a groupé dans un article documenté toutes ces expériences.

Si nous nous reportons aux analyses de Jeanselme et Bertrand précédemment citées, nous voyons que le foie d'une chèvre salvarsanisée renfermait encore 0,3 milligr. d'arsenic pour 100 gr. d'organe 4 mois après la 2^e injection.

En usant de la voie veineuse, l'élimination commence presque immédiatement, mais elle est assez pro-

(1) BURNASCHEW. — De la destinée du 606 dans l'organisme (*Rousky Vratch.*, 1912, p. 1340).

(2) ULLMANN. — *Arch. für dermat. und syph.*, décembre 1912, p. 511.

(3) RITTER. — *Deutsch. med. woch.*, 1912, n^o 4, p. 162

(4) DREYFUS. — *Ann. des mal. vén.*, juillet 1914, p. 481.

longée : Muto et Sanno (1) trouvent des traces d'arsenic dans les urines 20 jours après l'injection. D'après Sicard et Kohn-Abrest (2) l'élimination ne paraît totale qu'au bout de 30 jours. Policard et Pinard (3), dans un cas d'ictère para-thérapeutique mortel, ont trouvé une quantité d'arsenic très augmentée 2 mois après la dernière injection.

Avec Pomaret (4) on peut conclure qu'une fraction restée soluble est éliminée rapidement et qu'une autre, insoluble, est fixée dans l'organisme : cette fraction doit revenir à l'état soluble pour être éliminée ; « c'est cette fraction qui fournit l'arsenic de l'arsénobenzol d'élimination tardive que l'on retrouve dans les urines même 3 mois après la dernière injection ».

On peut donc admettre que lorsque survient l'ictère post-thérapeutique, en général à la 4^e semaine après la dernière injection l'arsenic imprègne encore la cellule hépatique dans la plupart des cas, ce qui permet d'admettre la possibilité d'un ictère tardif d'origine toxique. L'étude des observations transforme cette possibilité en certitude.

Parmi les 103 ictères parathérapeutiques que nous avons étudiés, il en est plusieurs, survenus « après le traitement », où l'intoxication arsenicale semble bien réellement en cause : notamment chez un syphilitique traité pour chancre et atteint d'ictère 5 semaines après la

(1) MUTTO et SANNO — *Thérapeut. Monatschef.*, octobre 1911.

(2) SICARD et KOHN-ABREST. — *Ann Hyg et méd. légale*, 1920.

(3) POLICARD et PINARD — *Paris médical*, 8 janvier 1921, p. 42.

(4) POMARET. — *La médecine*, novembre 1920, p. 123.

fin d'une première cure (6 gr. 60 de novar et 10 quinby), la présence d'un *purpura* témoignait de l'intoxication.

Cherchons d'autres exemples parmi les observations qui ont été publiées d'ictères parathérapeutiques tardifs mortels.

Dans le cas d'Hoffmann (1), il s'agissait d'un hérédosyphilitique atteint d'iritis ; il reçut le 21 février 0,30 de 606 intraveineux et le 27 février la même dose intramusculaire. C'est seulement le 7 avril qu'apparut un catarrhe intestinal avec fièvre et le 13 avril qu'apparut l'ictère. La mort survint le 5 mai par atrophie jaune aiguë du foie ; l'auteur conclut d'après l'examen macro et microscopique à une origine arsenicale.

Golay (2) rapporte que chez un malade atteint d'un chancre en décembre 1916, ayant reçu du 5 janvier au 21 février, 3,90 gr. de 914, l'ictère apparut le 12 avril, soit près de 2 mois après la dernière injection. L'autopsie montra des lésions de dégénérescence toxique des reins et du foie.

Un malade de Lynch et Hoge (3), indemne de toute tare hépatique, reçut 4,30 gr. d'arsphénamine en 3 mois. L'ictère survint *plus d'un mois* après la dernière injection et la mort survint 8 jours après. L'autopsie montra une nécrose massive des cellules hépatiques avec phénomènes hémorragiques.

(1) HOFFMANN. — *Munch Med. Woch*, 18 août 1914, p 1773.

(3) GOLAY — *Ann mal. vén*, janvier 1918

(2) LYNCH et HOGE — *Journ of the Amer. med. assoc.*, 1919, n° 22.

Dans le cas d'Abatucci (1) il s'agissait d'un sujet de 27 ans atteint de chancre de la verge depuis le 20 septembre 1918; B-W +. Il reçut du 1^{er} novembre au 21 décembre une injection de 914 tous les 5 jours jusqu'à une dose totale de 8,50 gr. C'est 6 semaines après la fin du traitement que survint un ictère pleiochromique qui entraîna la mort au 9^e jour au milieu de phénomènes d'ictère grave.

Le malade de Policard et Pinard était un syphilitique ancien ayant reçu le 15 octobre une 3^e injection de 0,45 novar, suivie de quelques douleurs et de diarrhée. 33 jours après : urticaire ; le 27 novembre : douleurs épigastriques, vomissements et ictère, bientôt mortel. A l'autopsie : atrophie jaune aiguë avec présence dans le foie d'une quantité d'arsenic très augmentée (0,800 milligr. au lieu de 0,075).

Mais, dira-t-on, l'atrophie jaune aiguë du foie n'est pas une preuve absolue de l'intoxication arsenicale ; elle peut être mise sur le compte de la syphilis ; voici donc une observation plus convaincante, c'est celle de Pautrier et Levy où, chez un syphilitique secondaire ayant succombé à un ictère survenu 6 semaines après la fin d'une première cure, l'autopsie put être pratiquée 2 heures après la mort. Nous rapportons ci-dessous in-extenso les raisons pour lesquelles les auteurs attribuèrent l'ictère au novar (2).

(1) ABATUCCI. — Ictère post-arsénobenzolique (*Soc. de path. exot.*, 11 juin 1919).

(2) PAUTRIER et LEVY. — *Congrès des dermat. de langue franc.*, Stras-

Plus démonstrative encore est l'observation de Ravaut (rapportée p. 117) ; dans un ictère survenu *deux mois* après la fin d'une première cure, la reprise du traitement arsenical détermina l'apparition d'hémorragies multiples, de phénomènes d'ictère grave et la mort. Cette évolution sous l'influence de la reprise du traitement permet d'écarter l'origine spécifique. L'autopsie montra qu'il n'y avait pas de lésion infectieuse.

Dans l'observation de Kirch (1), la preuve de l'intoxication arsenicale a été faite directement : il s'agissait d'une femme de 43 ans traitée pour syphilis papuleuse ; elle reçut une cure de 4,50 gr. de néosalvarsan ; W négatif à la fin du traitement. 14 jours après elle fit un ictère grave *avec érythrodermie*. En raison de cette mani-

bourg 1923, p. 744. Etude d'un cas d'ictère novarsenical mortel.

« 1. Le malade fait son ictère à peine 6 semaines après la fin d'un traitement (5,10 gr. de novar et 0,20 de cyanure de mercure).

2. Les lésions cutanées ont cédé rapidement aux premières injections de néosalvarsan : il semble peu probable que des tréponèmes indiscutablement arséno-sensibles aient acquis 6 semaines après la fin d'un traitement intensif une virulence suffisante pour expliquer l'étendue et l'intensité des lésions.

3. Nous n'avons pu déceler les tréponèmes dans aucun organe, malgré que les lésions soient énormes et malgré nos recherches multipliées.

4. Les lésions du foie considérées à elles seules, bien qu'elles s'accorderaient parfaitement avec l'hypothèse d'une hépatite toxique ne permettraient pas d'exclure l'origine possible. Par contre la néphrite apparue en même temps que l'ictère est le prototype de la néphrite épithéliale d'origine toxique. Il nous semble indiqué d'invoquer une étiologie unique pour des lésions apparues en même temps chez un sujet auparavant indemne. Or l'examen histologique permet d'affirmer l'origine toxique de la néphrite que nous avons décrite tout en excluant son origine syphilitique. C'est donc vraisemblablement cette cause toxique, démontrée par le rein, qui a provoqué l'hépatite et partant l'ictère ».

(1) KIRCH. — Atrophie aiguë du foie et dermatite par le salvarsan, (*Wiener Klinische wochenschrift*, 1924, n° 32, p. 78.

tation, personne n'hésiterait à ranger cet ictère post-thérapeutique parmi les ictères arsenicaux.

Enfin il faut remarquer que plusieurs cas d'ictères parathérapeutiques tardifs ont été observés *chez des non syphilitiques* par Lube (1), Sicard (2), Golay (3), Jeanselme (4).

Il paraît donc établi, contrairement à la règle établie par Milian, qu'un ictère survenant « après le traitement » n'est pas toujours une hépato-récidive et peut notamment être d'origine arsenicale.

Il est difficile d'expliquer pourquoi l'ictère se manifeste tardivement (Nicaud (5) invoque une insuffisance rénale tardive). Il est cependant possible de trouver en pathologie d'autres exemples de ces intoxications à retardement. Golay fait remarquer, par exemple, que c'est souvent plusieurs semaines après la suppression du toxique qu'apparaissent l'ascite des alcooliques ou l'angine de poitrine des grands fumeurs. Rappelons encore l'exemple des ictères tardifs du trinitrotoluène

(1) LUBE. — *Deut. med. woch.*, 7 mai 1914, p. 946, n° 19.

(2) SICARD. — *Soc. méd. des hôp*, 20 février 1920. Il s'agissait d'ictères tardifs survenus chez 3 sujets traités par le novar « pour améliorer l'état de spasme et de contracture des muscles » ; l'un deux était atteint de paraplégie spasmodique par fracture du rachis, « en dehors de toute syphilis possible ».

(3) GOLAY. — 3 cas d'ictère salvarsanique tardif chez des malades indemnes de toute syphilis (*Rev. méd. de la Suisse romande*, nov. 1920).

(4) JEANSELME. — *Soc. franc. de derm.*, réunion provinciale de Bordeaux, 17 mai 1921.

(5) NICAUD. — Ictères consécutifs au traitement par le salvarsan et le néosalvarsan (*Presse médicale* 22 mai, 1920, p. 322).

observés pendant la guerre (Romme) (1). C'est également à une toxicité tardive qu'ont été attribués certains accidents paralytiques tardifs de la rachianesthésie (2). Enfin récemment, la Société de dermatologie admettait, sans aucune contestation l'origine médicamenteuse d'accidents hémorragiques rapportés par Burnier (3) et survenus un et quatre mois après des injections de crisalbine.

A défaut de valeur diagnostique certaine, la date d'apparition de l'ictère a-t-elle une valeur pronostique ? Il est habituel en effet que les ictères précoces soient le plus souvent des ictères légers, urobilinuriques, bénins et que les ictères tardifs soient plus intenses et plus prolongés (Milian, Goley). Cependant il ne faudrait pas baser un pronostic sur ces faits car l'étude des observations d'ictère grave qui ont été publiées montre que ce syndrome s'observe avec une fréquence presque égale parmi les cas précoces et parmi les cas tardifs.

II. — Quelle confiance faut-il accorder, pour le diagnostic pathogénique, aux signes d'accompagnement ?

D'après Milian, l'ictère syphilitique est un ictère « isolé », c'est-à-dire caractérisé par l'absence de fièvre et l'intégrité des voies digestives, par contre il est

(1) ROMME — L'ictère toxique des ouvriers des usines de guerre (*Presse méd.*, 26 avril 1917, p. 243).

(2) XXXVII^e Congrès de l'Association française de chirurgie. Rapport de Forgue et Basset.

(3) BURNIER. — *Bul. de la soc. franç. de derm.*, 14 février 1929, p. 65.

« fréquemment accompagné d'un retour offensif d'accidents syphilitiques » ; l'ictère toxique est toujours accompagné de signes d'intoxication arsenicale ; l'ictère infectieux offre également quelques signes particuliers, notamment une langue saburrale

Attachons-nous seulement, en raison de l'intérêt que cela présente pour la conduite à tenir, à étudier la question suivante : *l'ictère toxique est-il toujours précédé ou accompagné d'autres signes d'intoxication arsenicale ?*

Il suffit d'étudier les cas qui ont été publiés pour trouver des observations d'ictère dûment arsenical où, pendant un certain temps, l'ictère a été le seul symptôme de l'intoxication.

C'est ainsi que chez un paralytique général de Sicard traité par la méthode des injections quotidiennes, un ictère étant apparu, le traitement fut néanmoins continué. L'ictère se prononça, des hémorragies viscérales et du purpura survinrent qui entraînèrent la mort.

Les deux observations de Ravaut (rapportées p. 117) sont démonstratives. Dans la première, l'ictère parathérapeutique ayant été traité sans résultat par un simple traitement au calomel en ingestion, le novarsénobenzol fut repris ; mort s'en suivit. Dans la deuxième, 2 premières cures de novar n'avaient donné lieu à aucun incident ; après la 2^e injection de la 3^e cure apparurent des troubles digestifs et l'ictère ; tout était ici en faveur de la syphilis : malade insuffisamment traité, gros foie, grosse rate, Hecht et Wassermann positifs, absence de signes d'intoxication arsenicale ; néanmoins la reprise du novarsénobenzol aboutit à une quadriplégie polyné-

vritique, à la déglobulisation rapide et à la mort avec dégénérescence hépatique. L'ictère a donc été le *signe d'alarme* de l'intoxication, et c'est la continuation du traitement arsénical qui a révélé la véritable nature toxique de l'ictère.

Donc, en présence d'un ictère parathérapeutique, *il est impossible d'affirmer que l'origine toxique ne soit pas en cause.*

De même pour les ictères d'origine syphilitique ou infectieuse, les signes d'accompagnement ne peuvent être considérés que comme des signes infidèles ; l'absence d'accidents spécifiques concomitants ne permet pas de rejeter l'origine syphilitique d'un ictère ; l'ictère infectieux lui-même peut revêtir le tableau le plus fruste : il est fréquent de voir survenir, en dehors de la syphilis et de toute cause occasionnelle connue, des ictères infectieux bénins apyrétiques n'étant pas précédés de signes d'embarras gastrique et n'ayant d'autres signes fonctionnels que l'anorexie et l'asthénie qui accompagnent tout ictère ; Marcel Garnier (1) a récemment insisté sur ces faits qui montrent combien il est difficile de reconnaître l'origine infectieuse d'un ictère parathérapeutique.

D'autre part les signes d'accompagnement ne sont que des signes de probabilité : en particulier la coexistence d'accidents spécifiques ou d'un Wassermann positif ne permettent pas de rejeter l'origine arsenicale de l'ictère ;

(1) M. GARNIER. — Etudes de physiologie pathologique : l'ictère catarrhal n'existe pas (*La presse médicale*, 27 fév. 1929).

seule la continuation du traitement arsenical le permettrait, mais c'est une méthode dangereuse.

Enfin les signes d'accompagnement le plus souvent font défaut, l'ictère para-thérapeutique se présentant comme un ictère isolé dont rien ne permet de préciser la pathogénie. « Si dans quelques cas, dit Ravaut, l'origine de ces ictères peut se dégager de l'ensemble des signes les accompagnant, il semble, pour le plus grand nombre, que la clinique seule se montre incapable de faire cette discrimination ».

En résumé, nous basant sur l'étude d'observation, nous nous sommes attachés à démontrer deux points :

1° L'ictère survenant après le traitement n'est pas toujours une hépato-récidive ; il est parfois dû à l'intoxication arsenicale ;

2° Il peut arriver que l'ictère toxique arsenical ne soit ni précédé ni accompagné d'aucun autre signe d'intoxication arsenicale.

Il faut conclure que les signes cliniques qui pourraient servir à discriminer les ictères parathérapeutiques ne sont pas sûrs : mieux vaut l'avouer avec la plupart des auteurs (Ravaut, Lortat-Jacob, Sézary, Tzanck, Cl. Simon, Louste (1), que de baser sur des critères incertains une thérapeutique imprudente.

En pratique, la clinique ne permettra de rattacher soit à la syphilis, soit à l'intoxication médicamenteuse, soit à une infection biotrope qu'un petit nombre de

(1) *Bull. de la soc. fr. de derm.*, décembre 1928.

cas ; pour les autres, la grande majorité, l'ictère ne s'explique qu'en faisant appel à une action conjuguée de la syphilis et au traitement, en particulier au rôle ictérigène de la bactériolyse.

Ces considérations vont régler la conduite à tenir.

CHAPITRE IV

CONDUITE A TENIR

Nous n'insisterons pas sur la nécessité, reconnue par tous, d'un examen méthodique du syphilitique avant de le soumettre à un traitement spécifique, en particulier à un traitement novarsénobenzolique ; nous avons déjà signalé l'importance d'une *adultération antérieure du foie* dans la genèse des ictères para-thérapeutiques. On s'assurera donc par l'étude des antécédents, par la recherche des troubles fonctionnels et par l'examen physique que le foie et les voies biliaires ne sont pas tarés. Le foie n'est d'ailleurs pas le seul organe que l'on doit explorer dans cet examen préalable : il doit également porter sur les reins, les systèmes vago-sympathique et endocrinien (en particulier la thyroïde), puis être complété par une étude de la coagulabilité sanguine et du temps de saignement.

Ces précautions prises, le traitement sera surveillé, tant par la recherche des signes d'intoxication arseni-

cale que par celle de l'insuffisance hépatique ; en particulier s'il s'agissait d'un sujet porteur d'une tare hépatique légère, on s'inspirera des conseils donnés par Vauthey (1) et on évaluera le taux de la bilirubinémie, qui permet d'arrêter à temps l'administration du médicament.

Si malgré cette prudence, l'ictère survient, la première recherche est celle des signes *d'intoxication arsenicale* ; l'existence de l'un d'entre eux (crise nitritoïde antérieure, fièvre accompagnée de vomissements et de diarrhée, prurit, érythrodermie, purpura, angine nécrotique (2), albuminurie, aréflexie, achillenne, kérato-dermie arsenicale) doit faire cesser immédiatement le traitement spécifique. Le repos et une diététique appropriée suffisent dans la majorité des cas à obtenir la guérison. Les injections d'extrait hépatique et la méthode de Whipple seront utilisées avec profit. D'autres agents thérapeutiques ont été préconisés : le tubage duodénal (Wilhelm) (3), l'adrénaline, les injections de glucose et d'insuline. Nous insisterons davantage sur l'emploi de l'*hyposulfite de soude* ; ce corps, préconisé par Ravaut, à qui il a donné d'excellents

(1) MAX VAUTHEY. — Recherches cliniques et expérimentales sur le foie et l'arsenic, applications à la thérapeutique arsenicale chez les hépatiques (*Thèse Lyon*, 1926 27).

(2) BOCAGE et FILLIOL. — Angino agranulocytaire et purpura hémorragique au cours d'un traitement anti-syphilitique (*Bull. et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris*, 28 décembre 1928, t. LII, n° 37).

(3) WILHELM. — Dodena! lavage in the treatment for syphilis (*Arch. of derm. and syph.*, octobre 1924, p. 499).

résultats dans la cure des érythrodermies arsenicales, a été employé avec succès au cours des dernières années dans le traitement de diverses intoxications (arsenic, sels d'or, acétate de thallium); il s'utilise soit en ingestion (3 à 6 gr. par jour), soit en injection veineuse (1 à 10 cc. d'une solution 20 % stérilisée par tyndallisation ou par chauffage à moins de 105°).

Si l'importance des troubles digestifs, l'élévation et la prolongation de la fièvre, l'existence d'un érythème biotropique orientent au contraire vers le diagnostic d'*ictère infectieux*, le traitement spécifique, de l'avis de tous, doit encore être cessé pour faire place aux antiseptiques généraux, tels que l'héxaméthylèntetramine.

Supposons que l'ictère soit survenu dès les premières injections, comme cela se produit dans quelques rares cas, et que les courtes réactions thermiques consécutives aux piqûres donnent à penser qu'il s'agit de *réaction d'Herxheimer*; il faut d'abord se rappeler que ces phénomènes sont difficiles à distinguer de ceux de l'intolérance médicamenteuse; d'autre part l'existence même d'un conflit thérapeutique témoigne d'une arséno-résistance relative et doit faire craindre des réactions focales dangereuses; mieux vaut donc changer d'arme (1) quitte à reprendre l'arsenic après guérison de l'ictère.

(1) Le cas de MILIAN et SOLENTE. (Ictère spécifique pour réaction de Herxheimer au cours d'un traitement pour le novarsenobenzol (*Bul. de*

Mais les hypothèses que nous venons d'envisager se présentent rarement. Le plus souvent on se trouve en présence soit d'un ictère qui par la coexistence d'accidents spécifiques ou de sérologie positive peut être un ictère syphilitique, soit d'un ictère dont l'origine est incertaine, semblant en rapport avec la bactériolyse. Deux cas sont possibles.

S'ils s'agit d'ictère survenu *au cours* d'une série médicamenteuse, il faut changer le médicament, en particulier, si nous envisageons le cas habituel de l'ictère consécutif à l'emploi de l'arsenic, il faut abandonner l'arsenic car :

1° Même en présence d'accidents spécifiques concomitants on ne peut éliminer avec certitude l'ictère toxique ou l'ictère infectieux et l'expérience montre que, même lorsque l'allure clinique est favorable à l'hypothèse d'un ictère syphilitique, la continuation de l'arsenic est dangereuse (voir l'observation rapportée p. 121) ;

2° Si l'on admet l'hypothèse d'un ictère syphilitique, l'apparition de cet ictère au cours même du traitement témoigne d'arséno-résistance.

S'il s'agit d'ictère survenu *après le traitement*, il ne faut pas davantage reprendre l'arsenic car :

1° On ne doit pas oublier que l'ictère toxique peut apparaître tardivement (voir p. 101) ; on n'est donc

la soc. fr. de derm., 1924, p. 126) est un exemple qui justifie cette manière de faire : la continuation de l'arsenic aggravait l'ictère, le passage au cyanure de mercure amena la guérison.

jamais sûr de ne pas être en présence d'un ictère toxique ;

2° L'expérience montre que, même pour un ictère tardif, la reprise du traitement arsenical, en période d'ictère, est dangereuse (voir l'observation rapportée p. 117) ;

3° L'arsenic n'est pas indispensable pour la reprise du traitement spécifique.

On voit donc que, en raison des difficultés qu'éprouve le médecin à déterminer la pathogénie d'un ictère parathérapeutique, la *prudence* s'impose. Le médicament qui a engendré ou, si l'on préfère, déclanché l'ictère doit être cessé ; en particulier *l'apparition d'un ictère parathérapeutique au cours d'un traitement arsenical commande de façon formelle la suppression de l'arsenic* pendant la période d'ictère. S'il s'agit d'ictère survenu après une série médicamenteuse, on s'abstiendra également d'arsenic, pendant la période d'ictère. La continuation ou la reprise de l'arsenic qui a pu être justifiée par un intérêt doctrinal, est condamnable aujourd'hui.

Sauf les deux cas d'ictère toxique ou d'ictère infectieux nettement caractérisés, *le traitement spécifique doit cependant être continué ou repris*, car l'hépaté-récidive, si elle nous semble rare, est néanmoins possible et pourrait aboutir à la cirrhose.

La plupart des ictères parathérapeutiques nous semblant être la conséquence d'une lyse des tréponèmes il faut avoir recours à un *traitement moins brutal* que les

arsénobenzènes. Les sels insolubles sont donc indiqués de préférence.

Faut-il utiliser le mercure ou le bismuth ? Le mercure a ici ses partisans et ses détracteurs. Si par exemple Bousquet et Petges (1) s'en sont bien trouvés, d'autres l'ont accusé, par les lésions rénales qu'il est susceptible de provoquer, de favoriser le passage à l'ictère grave. Mieux vaut donc avoir recours au *bismuth*.

Remarquons que, sauf s'il y a eu un signe manifeste d'intoxication prohibant pour toujours l'emploi de l'arsenic, comme une érythrodermie vésiculo-œdémateuse, l'arsenic ne doit pas chez ces malades être définitivement prohibé, l'ictère n'ayant été le plus souvent que la conséquence d'une lyse parasitaire trop brutale et non celle d'une intoxication médicamenteuse véritable. Si cela semble utile, et avec la prudence qu'il convient, il est donc légitime de reprendre l'arsenic, *après la guérison de l'ictère*. Nous n'avons pas vu survenir d'accident dans ces conditions si ce n'est une reprise de l'ictère sans gravité.

(1) BOUSQUET et PETGES. — Ictère et néphrite post-arsénobenzoliques par hépatonéphrofixation, guérison par le traitement mercuriel (*Soc. fr. de derm.*, réunion provinciale de Bordeaux, 1921).

CONCLUSIONS

Cette thèse est basée sur l'étude de 103 ictères parathérapeutiques survenus au cours du traitement de 1369 malades soignés à la consultation du jeudi soir de l'hôpital Saint-Louis ; la plupart de ces malades avaient reçu un traitement mixte arséno-bismuthique.

L'analyse des circonstances étiologiques ayant présidé à l'éclosion de ces 103 ictères et l'étude des travaux déjà publiés sur les ictères parathérapeutiques nous conduisent aux conclusions suivantes.

Pathogénie

1° Une seule théorie pathogénique ne peut expliquer tous les cas ;

2° *L'intoxication médicamenteuse ne peut expliquer qu'un nombre très restreint de cas ;*

3° *Il en est de même de l'origine syphilitique pure* (réaction de Herxheimer, hépato-récidive) ;

4° L'hypothèse d'une infection par biotropisme, due à un virus ictérigène encore inconnu, est vraisemblable pour quelques cas ; mais, à vouloir la généraliser, on

se heurte à quelques objections : fréquence très minime des ictères parathérapeutiques chez les non syphilitiques soumis aux arsénobenzènes, variation de fréquence de l'ictère selon l'âge de la syphilis, variation de fréquence de l'ictère selon que le traitement est commencé en période de sérologie positive ou négative, grande variabilité qu'il faudrait attribuer à la période d'incubation de cette infection. La question doit être réservée jusqu'à une connaissance bactériologique plus complète des virus ictérigènes et jusqu'à ce que nous possédions les moyens biologiques de les déceler ;

5° Actuellement, pour expliquer la majorité des cas, il faut admettre que l'ictère résulte d'une *action conjuguée de la syphilis et du traitement spécifique*. Le mécanisme de cette action est discutable, cependant l'hypothèse la plus satisfaisante est celle qui admet le rôle ictérigène des toxines libérées par une lyse de tréponèmes trop brutale : les données étiologiques viennent à l'appui de cette conception, qui nous paraît devoir s'appliquer à tous les ictères parathérapeutiques n'ayant pas fait la preuve de leur origine médicamenteuse, syphilitique ou biotropique.

Clinique

Pour discriminer les ictères parathérapeutiques, en vue du diagnostic pathogénique, on dispose de deux éléments : la date d'apparition de l'ictère (pendant ou après le traitement) et les signes d'accompagnement.

La date d'apparition est une base dangereuse de classification : en particulier, contrairement à ce qui a été dit, *il existe des cas d'intoxication médicamenteuse parmi les ictères survenant « après le traitement »* (ictères post-thérapeutiques).

Les signes d'accompagnement sont à la fois infidèles et trompeurs ; en particulier *l'ictère par intoxication arsenicale peut n'être précédé ou accompagné d'aucun autre signe d'intoxication arsenicale* : l'ictère est alors le signe d'alarme de l'arsenicisme ; devant un ictère parathérapeutique il est donc impossible de rejeter de façon sûre l'origine toxique médicamenteuse. Pour le faire il faudrait continuer l'arsenic, méthode qui possède à son passif plusieurs cas mortels.

En pratique, la clinique est le plus souvent impuissante à fixer la pathogénie d'un cas donné d'ictère parathérapeutique.

Conduite à tenir

Elle doit comporter toute la prudence qu'imposent les réserves précédentes sur la valeur des signes cliniques de discrimination ; elle doit en outre tenir compte qu'un double facteur étiologique est à la base de la majorité des ictères parathérapeutiques : la syphilis et le médicament.

Le médicament qui a déclenché l'ictère doit être interrompu ; en particulier dans le cas habituel de l'ictère consécutif à l'emploi de l'arsenic, *l'arsenic doit être prohibé pendant la durée de l'ictère*.

Le traitement spécifique doit être continué par une médication moins brutale, de préférence un composé insoluble ; le bismuth paraît préférable au mercure,

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président de la thèse
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

ADDENDA

En raison des nombreuses allusions que nous y avons faites au cours de ce travail, nous reproduisons ici les deux observations suivantes.

P. RAVAUT. — Ictère survenu deux mois après un traitement arsénico-mercuriel chez une syphilitique secondaire. Reprise du traitement arsenico-mercuriel. Ictère grave. Mort (*Bulletin de la Société française de dermatologie* Séance du 21 janvier 1921).

Jacqueline R..., âgée de 18 ans, entre le 12 août 1920, salle Van Swieten n° 18 à l'hôpital Broca, pour la syphilis. Elle est en pleine éruption secondaire. A la grande lèvre droite on retrouve la trace du chancre. A son entrée on constate des plaques hypertrophiques de la vulve, de la région anale. Il existe de multiples ganglions. Elle est aussitôt mise en traitement.

Elle reçoit :

13, 14, 16, 17, 18 août, une injection de un centimètre cube de cyanure de mercure à 1/100 dans les veines.

19 août, novarsénobenzol 0,20. Cette injection est suivie d'un urticaire très léger.

24, 25, 26 août, 1 cc. de cyanure.

28, 30, 31 août, 1^{er} septembre 1 cc. de cyanure.

2 septembre, novarsénobenzol 0,45.

6, 7 septembre, 1 cc. de cyanure.

8 septembre, novarsénobenzol 0,45.

12, 14 septembre, 1 cc. de cyanure.

16 septembre, novarsénobenzol 0,60.

17, 18, 19, 20 septembre, 1 cc. de cyanure.

21 septembre, novarsénobenzol 0,60.

27 septembre, novarsénobenzol 0,75.

2 octobre, novarsénobenzol 0,75.

Le 9 octobre, la malade est atteinte d'angine pultacée avec fièvre élevée et d'une assez grande intensité ; pendant 8 jours la température reste entre 39 et 40 et, pendant ce temps on interrompt le traitement.

A la suite de cette angine, la malade reste extrêmement fatiguée et on la conserve à l'hôpital pendant tout le mois de novembre. A la fin de ce mois on lui fait pour la remonter, 8 injections de cacodylate de strychnine (cacodylate de soude : 5 centigr., sulfate de strychnine : 1 milligr.). La malade est toujours maigre, fatiguée.

5 décembre 1920. Elle est prise de frissons, de nausées sans vomissements. Les conjonctives sont légèrement jaunées.

Les urines sont foncées et rares. Les matières sont décolorées. La température est à 38°2.

11 décembre. L'ictère se généralise et s'étend à tous les téguments. Les matières sont complètement décolorées et les urines sont très foncées ; les réactions de Ghmelin et de Hay sont positives. Pas de tachycardie ni de prurit. La température est retombée à 37°5.

Du 12 au 20 décembre, la malade prend par la bouche 0,05 gr. de calomel par jour.

Ce traitement ne donne aucun résultat. L'on réexamine à nouveau la malade dont l'état général est de plus en plus médiocre.

Etat digestif très mauvais : langue saburrale, nausées,

anorexie. En outre, depuis que la malade a pris du calomel (à doses cependant légères) sont apparus quelques signes de stomatite.

Le foie est augmenté de volume, dépasse de 2 travers de doigt les fausses côtes ; il est légèrement douloureux.

La rate est augmentée de volume et donne une matité de 4 travers de doigt.

Rien aux poumons.

Cœur : clangor du 2^e bruit, pouls à 80.

Système nerveux : rien d'anormal ; réflexes conservés ; la céphalée du début a disparu.

Il persiste encore quelques ganglions inguinaux.

La température se maintient aux environs de 37.

Les urines sont rares, foncées et renferment des pigments biliaires et ne contiennent ni sucre ni albumine.

L'état général ne s'étant pas amélioré pendant ces 15 jours, nous pensons qu'il peut s'agir d'une hépato-récidive et nous reprenons le traitement mixte arséno-mercuriel.

23, 24, 27, 28 décembre, 1 centigr. de cyanure de mercure.

29 décembre, novarsénobenzol 0,10.

31 décembre, 3 janvier 1921, 1 centigr. de cyanure.

4 janvier, novarsénobenzol 0,20.

5, 6 janvier, 1 centigr. de cyanure.

7 janvier. L'état s'aggrave ; la malade présente des hémorragies multiples : hémoptysies, épistaxis qui ne cessent pas malgré l'émétine, l'hémostyl ; en outre tous les téguments sont le siège d'hémorragies sous-cutanées plus ou moins étendues.

La température monte brusquement à 40° et s'y maintient jusqu'à la mort.

Devant la gravité de ces symptômes et poursuivant toujours le même diagnostic, nous injectons :

10 janvier, novarsénobenzol 0,20.

13 janvier, novarsénobenzol 0,10.

La malade meurt quelques heures après dans le coma.

Autopsie. — Faite le lendemain.

Poumons : le gauche est normal ; le droit est atelectasié et présente une légère induration du sommet.

Cœur : petit ; pas de lésions valvulaires.

Pancréas : volumineux.

Reins : les reins sont gros ; chacun d'eux pèse 175 gr. ; la décortication se fait facilement ; à la coupe ils sont pâles.

Surrénales normales.

Rate : elle pèse 140 gr. Elle est un peu sclérosée et grince sous le couteau.

Foie : il pèse 1325 gr. Pas d'adhérences. Extérieurement il est régulier et d'aspect cirieux. A la coupe on ne constate qu'une modification de sa couleur qui est jaune cirreuse. Pas de sclérose appréciable.

La vésicule biliaire est légèrement distendue.

Examens microbiologiques. — Des fragments de tissu hépatique ont été examinés à l'ultra-microscope et n'ont montré ni spirochètes de la syphilis ni spirilles de la maladie ictéro-hémorragique.

Des frottis imprégnés au nitrate d'argent n'ont montré aucun spirochète.

Examens histologiques. — Les coupes du foie ont été examinées par M. Champy, agrégé d'histologie, qui nous a remis la note suivante :

« Les altérations cadavériques sont telles qu'elles masqueraient complètement toutes les réactions pathologiques sauf les réactions d'infection intense ou de sclérose due à une infection intense. Tout ce qu'on peut dire, c'est qu'il n'existe pas de lésion de cet ordre-là.

Les lésions d'ordre toxique passeraient certainement inaperçues dans cette préparation ».

P. RAVAUT. — **A propos de la pathogénie et du traitement des ictères para-arsénicaux** (*Bulletin de la Société française de dermatologie* (Séance du 8 novembre 1928).

St... André, 25 ans, coiffeur.

Antécédents héréditaires, parents bien portants, la mère a fait une fausse-couche. Un frère et une sœur morte en bas-âge, l'un d'eux de croup.

Antécédents personnels. Coqueluche et rougeole dans l'enfance. Bronchites fréquentes.

En juillet 1926, chancre de la verge. Hecht fortement positif.

De juillet à septembre 1926, il reçoit 10 injections intra-veineuses de novarsénobenzol et 10 injections de bismuth.

Au début de novembre 1926, la réaction de Wassermann est faiblement positive.

De novembre 1926 à février 1927, il reçoit 10 injections de novar et 10 de bismuth.

Ces deux séries n'ont donné lieu à aucun incident.

Il ne revient au dispensaire que le 3 juin 1927 ; il ne présente aucun signe de syphilis ; sa réaction de Bordet-Wassermann est faiblement positive.

L'on recommence une nouvelle série de traitement.

Le 10 juin, il reçoit une première injection de 0 gr. 30 de novar et se plaint dans les jours qui suivent de quelques troubles digestifs.

Le 17 juin il reçoit une 2^e injection de 0 gr. 45 gr. de novar ; il se sent fatigué et s'aperçoit de la teinte jaune de ses conjonctives. Il continue son travail puis vient se montrer au dispensaire ; on suspend le traitement et on donne de petites doses de sulfate de soude. L'ictère fonce de plus en plus et le malade rentre à l'hôpital St-Louis, salle Cazenave.

Le 8 juillet, on constate un ictère net, jaune verdâtre s'étendant au revêtement cutané et aux muqueuses.

Le foie est augmenté de volume et déborde de 3 travers

de doigt : il est lisse et régulier ; ce malade est éthylique et boit 2 litres de vin et 5 à 8 apéritifs par jour.

La vésicule n'est ni perceptible ni douloureuse.

La rate est légèrement augmentée de volume et donne une matité de 5 travers de doigt.

Le reste de l'examen des autres viscères est négatif ; réflexes normaux.

Pas de prurit ; pouls à 82 ; tension artérielle : 17 au Pachon.

Urines foncées : riches en pigments et sels biliaires ; beaucoup d'urobiline.

Les réactions de Bordet-Wassermann sont redevenues nettement positives.

Devant la persistance de l'ictère, l'augmentation du volume du foie et de la rate, la positivité de la réaction sanguine, chez un malade insuffisamment traité, l'on pense à un ictère syphilitique et l'on se décide à entreprendre franchement le traitement par le novar.

Le 9 juillet 1927, il reçoit 0 gr. 60 de novarsénobenzol.

Le 13 juillet 1927, il reçoit 0 gr. 75 de novarsénobenzol.

Le 19 juillet 1927, il reçoit 0 gr. 90 de novarsénobenzol.

A la suite de ce traitement, aggravation de l'état du malade : insomnie, agitation, épistaxis. La teinte jaune des téguments et des urines diminue, mais surtout par acholie. La pâleur des téguments et des muqueuses et l'examen complet du sang donne :

Globules rouges : 1.400.000 (légère anisocytose) ;

Globules blancs : 10.800 ;

Polynucléaires : 73.5 ;

Moyens monos : 2.5 ;

Grands monos : 1.0 ;

Lymphocytes : 23.0 ;

Eosinophiles : 0.0 ;

Résistance globulaire : normale ;

Temps de saignement : 6 minutes ;

Temps de coagulation : 18 minutes ;

Urée sanguine : 0 gr. 56 ;

Glycémie : 1 gr. 08.

A la suite de ces constatations, sans réaction fébrile, on pense à une intoxication suraiguë et le traitement arsenical est suspendu, l'on tente la méthode de Whipple et on donne chaque jour 250 gr. de foie de veau bouilli ; il restera sans effet.

Dans la seconde semaine d'août, le malade se plaint de faiblesse dans les mains et les jambes ; ces troubles sont attribués d'abord au mauvais état général ; mais apparaissent bientôt de violentes douleurs le long des trajets nerveux et en quelques jours apparaît une quadriplégie polynévritique des plus nettes.

La motilité est complètement abolie aux quatre membres : seuls sont épargnés quelques muscles de la racine des membres (deltoïde, muscles de la ceinture scapulaire, adducteurs des cuisses).

La sensibilité objective est intacte.

Les réflexes ostéo-tendineux des membres sont abolis, sauf le rotulien gauche qui persiste légèrement.

Les réflexes cutanés ne sont pas modifiés ; le réflexe cutané plantaire se fait en flexion des 2 côtés.

Paç de troubles sphinctériens.

La ponction lombaire montre que le liquide céphalo-rachidien est normal.

Du côté des yeux, se manifeste une légère diplopie dans la vision rapprochée ; le malade ferme un œil pour lire. Ce trouble, qui ne s'accompagne pas de paralysie oculaire évidente disparaît au bout de quelques jours.

A partir du 15 août, l'état du malade s'aggrave peu à peu ; la faiblesse et la déglobulisation s'accroissent ; des œdèmes apparaissent aux membres ; des râles sous-crépitaux envahissent les 2 bases.

Une transfusion sanguine de 250 gr. est pratiquée le 29 août.

Le 31 août, le malade meurt anémique, œdématié, dyspnéique, dans un demi-coma.

Autopsie : A l'ouverture du thorax : adhérences de la base du poumon gauche.

Poumon droit : œdème, congestion de la base.

Poumon gauche : œdème, foyer de broncho-pneumonie de la base.

Cœur : normal.

Foie : poids : 1440 gr. A la coupe dégénérescence graisseuse.

Reins : poids : 160 gr. congestifs.

Rate : poids : 220 gr.

Pas d'hémorragies viscérales.

L'examen histologique du foie et des reins a été pratiqué par notre ancien interne Huguenin, dont les conclusions sont les suivantes :

« Il semble qu'on puisse conclure que sur un foie et sur un rein antérieurement lésés, un processus d'ordre toxique (puisque les lésions récentes se réduisent à une certaine atteinte du parenchyme noble) a lésé à la fois les cellules hépatiques et rénales ».



